UNIVERSITE PARIS V RENÉ DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE PARIS-OUEST

No 20
N°

Année 1975

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Caroline WILLERS
Née le 30 mai 1950 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA VILOXAZINE

Président de Thèse : Monsieur Serge BRION (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS-6
1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544725_0014

UNIVERSITE PARIS V RENÉ DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE PARIS-OUEST

Année 1975 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Caroline WILLERS

Née le 30 mai 1950 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE LA VILOXAZINE

Président de Thèse : Monsieur Serge BRION (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS-6
1975

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents

A mes Soeurs

A ma Famille

A mes Maîtres

Monsieur le Professeur S. BRION
Monsieur le Docteur R. GUERIN
Monsieur le Professeur G. GUIOT
Monsieur le Docteur J. ROUGERIE

Avec toute ma gratitude

CONTRIBUTION A L'ETUDE

de la

VILOXAZINE

-:-

La naissance en 1957 de l'imipramine a révolutionné la thérapeutique psychiatrique. De multiples anti-dépresseurs ont été synthétisés depuis. Tous ont leurs inconvénients : efficacité limitée, lenteur d'action, associations contre-indiquées, effets secondaires gênants ...

Etant donné la demande pluri-quotidienne de prise en charge d'un "sujet déprimé" et les problèmes thérapeutiques que celle-ci pose, tout nouveau produit doit-il être accueilli avec intérêt.

C'est dans cette optique que nous nous sommes intéressés à l'hydrochloride de viloxazine (VIVALAN) présenté par le laboratoire comme anti-dépresseur. Nous nous proposons donc de rendre compte de notre expérimentation au cours des années 1973-1974 dans un service de neuro-psychiatrie d'un hôpital général.

Nous nous attacherons d'abord à présenter cette nouvelle molécule d'un point de vue chimique, pharmacologique et toxicologique. Puis nous rendrons compte de notre étude clinique, tant "open" qu'en double-aveugle. Enfin nous comparerons nos résultats avec ceux obtenus par d'autres expérimentateurs tant en France qu'à l'Etranger.

Ce travail est donc partagé en 6 parties :

I) L'hydrochloride de viloxazine
   a. chimie
   b. propriétés pharmacologiques
   c. toxicologie

2) Etude de 112 dossiers traités au VIVALAN avec des doses variables (généralement de 200 à 400 mg)

3) Etude de 25 dossiers traités à 150 mg de VIVALAN

4) Etude de 20 dossiers traités en double aveugle avec VIVALAN ou imipramine.

5) Comparaison des résultats personnels avec ceux obtenus par d'autres expérimentateurs.

6) Conclusion : le VIVALAN =
indications, posologie, rapidité d'action, contre-indications, effets secondaires.

-:-

LA VILOXAZINE

-:-

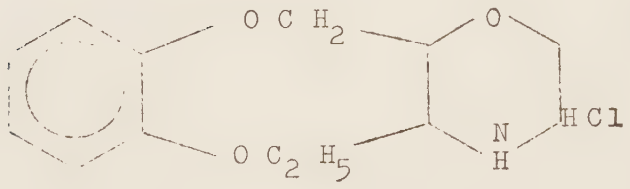
C H I M I E

La structure de ce composé chimique ne s'apparente à celle d'aucun produit psychotrope.

Sa formule exacte est

chlorhydrate de (ethoxy-2-phenoxy-methyl) 2 tetrahydro-oxazine-1-4

Pour simplifier, nous en parlerons sous le nom d'hydrochloride de viloxazine ou même plus simplement de viloxazine.



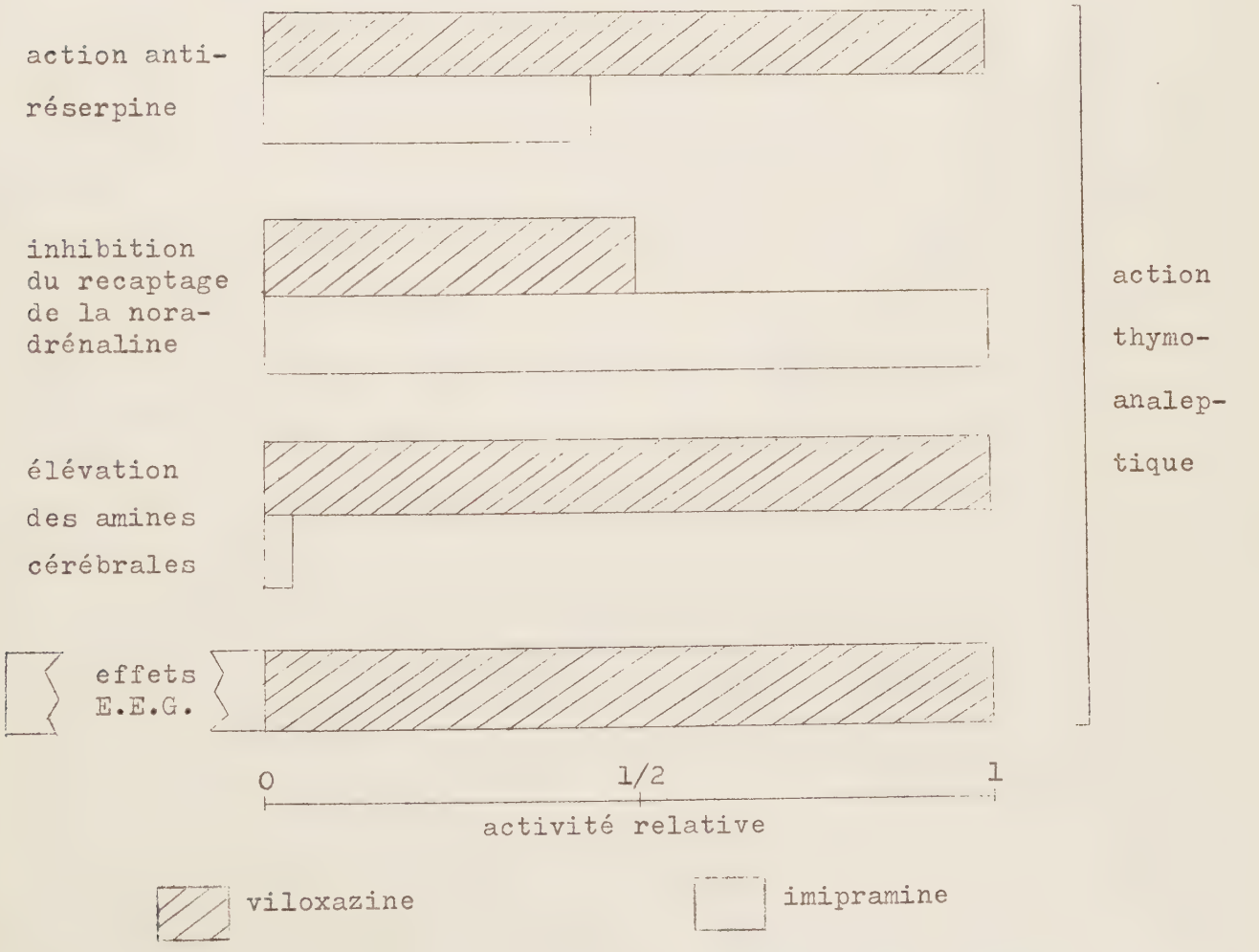
Il s'agit donc d'une molécule tout à fait originale ce que confirmera sa pharmacologie qui diffère de celle des autres psychotropes.

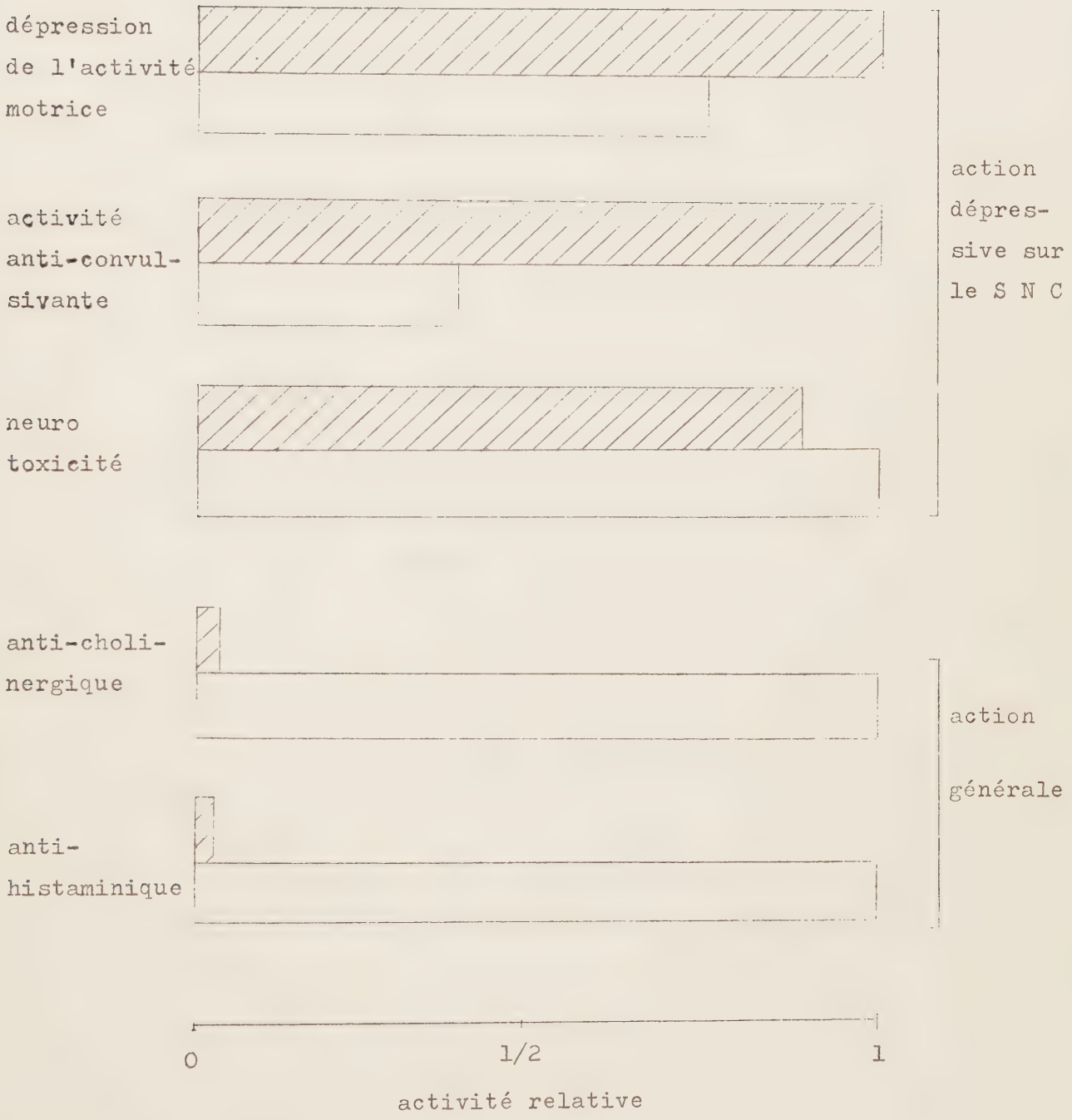
PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

-:-

Les expérimentations faites chez le rat, la souris, le cobaye, le chien ont révélé des propriétés thymoanaleptiques de la viloxazine laissant supposer une action anti-dépressive chez l'homme.

On a alors dressé le profil pharmacologique de la viloxazine que l'on a comparé à l'imipramine pris comme anti-dépresseur de référence.




dépression de l'activité motrice
activité anti-convulsivante
neuro toxicité
anti-cholinergique
anti-histaminique
action dépressive sur le S N C
action générale
0
1/2
1
activité relative

La viloxazine possède donc avec l'imipramine beaucoup de propriétés communes, laissant supposer une action anti-dépressive :

- peu de modifications évidentes du comportement des animaux à doses faibles et une action sédative à fortes doses.

- action anti-réserpine chez l'animal, l'action de la viloxazine étant supérieure à celle de l'imipramine.

- potentialisation des stéréotypies provoquées par l'amphétamine.

- potentialisation d'un certain nombre d'actions adrenergiques chez le chat, ce qui laisse supposer une action inhibitrice au niveau du recaptage de cette amine, action cependant beaucoup moins nette qu'avec l'imipramine.

- action adrénolytique à fortes doses.
- potentialisation nette du sommeil à l'hexobarbital
- action anti-convulsivante bien supérieure à celle de l'imipramine.

La viloxazine diffère cependant de l'imipramine par de nombreux points ayant une incidence clinique importante :

- pas d'effets anti-histaminiques
- pratiquement pas d'action anti-cholinergique donc absence d'effets secondaires "atropiniques" gênants :

pas de diminution du flux salivaire
pas de dilatation pupillaire
pas de tachycardie
pas de sueurs abondantes
pas de troubles de la convergence
pas de constipation
pas de rétention d'urine

Le glaucome et la prostatite ne sont pas des contre-indications au traitement par la viloxazine.

- la viloxazine ne potentialise pas l'effet dépressif sur le SNC de l'alcool.
- absence de l'appétence pour les hydrates de carbone que l'on constate dans tout traitement par les psychotropes de la phénothiazine aux tricycliques. Donc pas de prise de poids.

La viloxazine est difficile à ranger dans la classification de KIELHOLZ car on n'a pas de façon évidente une action excitante ou sédative.

-:-

T O X I C I T E

-:-

TOXICITE AIGUE

La DL 50 de la viloxazine per os chez la souris est de 410 mg/kg c'est-à-dire une toxicité sensiblement plus faible que celle des autres anti-dépresseurs :

doxepine	140 mg/kg
amitryptiline	150 mg/kg
dibenzepine	180 "
triméprimine	250 "
clomipramine	320 "
viloxazine	410 "

Installation rapide de convulsions cloniques et la mort apparaît par dépression respiratoire dans les 30 minutes.

Toxicité cardiaque expérimentale sur le cobaye.
elle montre une toxicité cardiaque faible :

- rythme cardiaque peu modifié :
  tachycardie sinusale initiale dans 4 cas, plus tardivement bradycardie sinusale modérée chez 3 animaux.
- conduction AV modifiée dans 3 cas, dissociation qui reste toujours du premier degré.
- modifications de QRS se limitant à 2 rotations axiales droites et un bloc droit pré-terminal.
- les perturbations les plus importantes portent sur la repolarisation qui est modifiée dans tous les cas, précédée d'une ischémie sous-épicardique antérieure dans 3 cas. On note une lésion sous-épicardique plus ou moins importante et précoce dans tous les cas.

TOXICITE A TERME

Après avoir donné de 5 à 250 mg/kg de viloxazine pendant des mois à des rats on ne note aucune modification hématologique, biochimique ou histologique.

La viloxazine est donc une substance qui présente une toxicité modérée. Les doses mortelles entraînent toujours une mortalité franche sans phénomène de toxicité retardée.

La mortalité apparaît par dépression respiratoire qui est précédée d'un tableau convulsif.

La viloxazine ne présente pas la toxicité cardiaque bien connue des tricycliques. Au cours de l'expérimentation à terme les doses utilisées ont été parfaitement bien tolérées par les animaux.

Enfin les études de teratogénicité ne montrent aucun effet tétratogène du produit ni aucun effet sur la grossesse et l'accouchement.

Il nous semble intéressant de citer ici un cas clinique d'intoxication volontaire au VIVALAN (viloxazine), qui comme l'expérimentation chez l'animal le laissait prévoir, montre la toxicité modérée du VIVALAN et son absence de toxicité retardée :

Monsieur MONT ... âgé de 36 ans connu du service depuis décembre 1973 à la suite de nombreuses tentatives d'autolyse en rapport avec un conflit conjugal survenant chez une personnalité psychopathique avérée. On lui a prescrit lors de l'hospitalisation en avril-mai 74 un traitement de vivalan à 300 mg par jour avec un effet semble-t-il favorable, sans réaction secondaire gênante et on augurait bien de sa santé, vu la prise en charge bénéfique que lui proposait son ancien employeur.

Sorti le 16 mai du service, rechute dépressive et suicidaire 15 jours après avec absorption de 50 comprimés de vivalan à 100 mg, accompagnés de 4 boîtes de seresta et de 50 gouttes de théralène.

Ramassé par le SAMU à 700 m de chez lui et hospitalisé à Rueil :

coma stade III avec aréflexie et myosis.

Il est à signaler que l'on n'a pas observé de troubles du pouls et de la T.A. ni de troubles respiratoires.

Les gaz du sang étaient normaux, l'ECG était normal.
On n'a pas fait d'EEG.

Sorti du coma en 24 h, sans problèmes de réanimation et sans séquelles autre qu'une infection urinaire contingente semble-t-il.

-:-

EXPERIMENTATION OUVERTE DU VIVALAN

PORTANT SUR 112 OBSERVATIONS

-:-

PROTOCOLE

Sélection des malades

On a choisi des états dépressifs de types divers, psychotiques ou névrotiques, auxquels on a adjoint quelques cas particuliers comme :

- des syndromes subjectifs post-traumatiques
- des céphalées dépressives
- quelques cas de névroses phobiques, obsessionnelles ou hystériques, qui n'étaient pas forcément déprimés
- deux anorexies mentales
- un état psycho-somatique

L'âge des malades a été, en général, supérieur à 20 ans et les femmes enceintes ont été systématiquement exclues de l'expérimentation.

Schéma du traitement

Le traitement a été commencé à la dose de 200 mg/j en deux prises, sauf chez quelques malades sensibles à toute thérapeutique (les hystériques, par exemple), où la posologie a été plus progressive :

50 mg le premier jour et augmentation de 50 mg tous les deux jours.

Après 8 jours à 200 mg, parfois on a maintenu la même dose si l'amélioration se dessinait ; dans tous les autres cas

on est monté systématiquement à 300 mg.

En cas d'inaction thérapeutique et à moins d'être obligé de passer à un autre traitement ou d'arrêter du fait d'aggravation ou d'effets secondaires gênants, le traitement a été poursuivi au moins 30 jours et parfois beaucoup plus, comme on peut le voir sur les tableaux ci-joints.

En cas d'action du traitement, on avait pensé initialement arrêter systématiquement le traitement après deux mois, mais un premier essai (cas 23) s'est avéré malencontreux car il a été suivi d'une rechute après 10 jours d'arrêt de traitement. Il a donc été décidé de poursuivre le traitement aussi longtemps qu'avec un autre anti-dépresseur, c'est-à-dire pour de nombreux mois.

En ce qui concerne les associations médicamenteuses, elles n'ont pas été systématiques, tout au moins au début. L'HEPTAMYL a été donné secondairement en cas d'hypotension ou parfois initialement, quand on redoutait l'apparition de cette hypotension. Les anxiolytiques n'ont pas été donnés systématiquement au début, mais l'apparition d'angoisses et quelquefois d'angoisses sévères, a amené ultérieurement à donner automatiquement, comme avec les autres anti-dépresseurs, un anxiolytique, en général, du TRANXENE, à la dose de 5 à 10 mg.

Dans quelques cas, du DOGMATIL, à la dose de 50 à 150 mg, a été rajouté secondairement et uniquement dans le but de tester son action contre les troubles digestifs. En fait, cette action ne semble pas avoir été excellente dans le cas des troubles digestifs déclenchés par le VIVALAN.

Dans quelques cas, le VIVALAN a été ajouté à un traitement préalable totalement inefficace et sans autre modification de ce traitement que la suppression de l'antidépresseur inefficace qui était, en général, du TOFRANIL.

Appréciation des résultats

Les résultats ont été appréciés en fonction d'une évaluation clinique, qui fut subjective et non chiffrée, tenant compte de l'activité du sujet, de son humeur, de son sentiment d'auto-dépréciation, des idées de mort ou de suicide, des manifestations d'angoisse, des troubles du sommeil, des phénomènes digestifs.

En fonction de ces critères d'évaluation, les résultats ont été classés en quatre catégories qui sont les suivantes :

- succès :
  C'est-à-dire retour à une thymie normale ou sub-normale.

- amélioration franche :
  C'est-à-dire disparition des symptômes majeurs de la dépression mais persistance d'éléments mineurs : manque d'activité, légère gêne dans le sommeil ou quelques idées d'audo-dépréciation survenant par bouffées.

- amélioration minime : (colonne ± sur le tableau)
  C'est-à-dire changement léger de l'état dépressif avec persistance d'éléments dépressifs importants : inaction, auto-dépréciation et troubles du sommeil.

- échec :
  C'est-à-dire aucun changement dans l'état du sujet ou trop minime pour être appréciable. Dans les échecs, on a classé les complications ayant entraîné l'interruption du traitement.

Une catégorie à part concerne les aggravations consistant en l'apparition, du fait du traitement, d'une sémiologie psychiatrique nouvelle, qui peut être un virage maniaque, un état d'angoisse très important ou un état de confusion mentale.

Enfin, il a été tenu compte des effets secondaires qui, dans certains cas, nous ont conduits à interrompre le traitement du fait de leur intensité.

RESULTATS BRUTS

1°/ Les résultats bruts portant sur 112 cas se groupent de la façon suivante :

- 35 succès
- 22 améliorations, soit 57 très bons résultats: 50%
- 13 améliorations légères qui, jointes aux 57 très bons résultats précédents, donnent 70 résultats favorables : 62,5 %

Ces résultats sont survenus pour quelques-uns, en moins de 5 jours (3 cas) ; pour la majorité en 5 à 15 jours (40 cas), pour les autres, en plus de 15 jours (27 cas).

Pour quelques uns d'entre eux : 7 cas, l'amélioration a eu lieu en deux temps : l'une du 10 au 15e jour et l'autre du 30 au 40e jour.

- 42 échecs, soit 37,5 % qui se décomposent en :
  - 6 aggravations conduisant à l'arrêt du traitement se répartissant en 2 confusions mentales, 2 virages maniaques et 2 accès d'angoisse.
  - 8 effets secondaires fâcheux dont 6 digestifs (vomissements ou douleurs gastriques), 1 insomnie, 1 vertige.
  - 1 inaction par prise irrégulière du traitement
  - 1 inaction par dose insuffisante probable (150 mg).

Soit au total 16 échecs dus à des aggravations, des effets secondaires ou d'autres causes et seulement 26 échecs liés à l'inaction propre du médicament, c'est-à-dire 23 % d'échecs purs.

- 12 rechutes ont été observées :

  - 9 de ces rechutes se sont produites alors que le traitement était régulièrement poursuivi, l'une d'entre elles pouvant être liée à une dose insuffisante (cas 31).

  - 3 rechutes sont liées à l'arrêt du traitement :

    * une, 6 jours après l'arrêt (cas 11)
    * une, 2 jours après l'arrêt du fait d'une dysarthrie, suivie de réamélioration en 3 jours après la reprise du traitement (cas 21)
    * une, 10 jours après un arrêt délibéré (cas 23) qui a été suivie d'une réamélioration en 26 jours, mais seulement après la prescription de 400 mg de VIVALAN.

On peut rapprocher de ces modifications après arrêt du traitement le cas 52 qui avait une alternance très significative de troubles digestifs et d'angoisses d'une part, de dépression, d'autre part, selon que le malade prenait ou non son traitement sur un rythme alternant de 8 jours en 8 jours.

2°/ Aggravation

Il a été observé :

- 6 aggravations notables, parmi lesquelles :
  * 2 confusions (cas 17 et 104)
  * 2 virages maniaques avec apparition d'angoisse.

Ces virages maniaques, qui nous ont conduits à des échecs, prouvent cependant, d'une façon indirecte, l'efficacité du produit. L'un des virages maniaques est survenu chez une maniaco-dépressive (cas 9) qui présentait un syndrome de Cottard et qui a eu du VIVALAN à l'état pur, sans aucun anxiolytique, ce qui explique peut être l'aggravation. C'est d'ailleurs après ce cas, survenu en début d'expérimentation, qu'on a donné presque systématiquement des anxiolytiques à tous les

malades. L'autre virage avait un anxiolytique dont l'efficacité n'est pas prouvée (cas 49).

* 2 autres aggravations sont liées à des accès d'angoisse déclenchés par le médicament dans des dépressions réactionnelles (cas 92 et 111).

- 4 aggravations plus légères dont :

  * 1 recrudescence d'angoisse en début de traitement (cas 82)

  * 1 subexcitation vespérale par prise du comprimé de 17 h (cas 36). Cette subexcitation a cédé par suppression de cette prise.

  * 1 dépression apparue sous traitement chez une névrose phobique qui n'était pas déprimée lors de la mise au traitement (cas 44).

  * enfin, 1 confusion mentale survenue au cours d'une mélancolie d'involution. La survenue de cette confusion a conduit à stopper le traitement et, paradoxalement, le lendemain de la cessation du traitement, on a observé un excellent résultat sur la thymie (cas 93).

3°/ Effets secondaires

D'assez nombreux effets secondaires ont été observés. En effet, on a constaté 57 effets secondaires chez 39 de nos malades.

Ces effets secondaires se décomposent en :

- 33 troubles digestifs dont :

  * 21 vomissements responsables de 6 échecs par arrêt du traitement

  * 6 nausées

* 4 douleurs gastriques en général greffées sur des douleurs gastriques préalables,
* 1 diarrhée
* 1 constipation

- 3 troubles du sommeil : 2 insomnies responsables d'un échec et une somnolence diurne.
- 2 vertiges, dont l'un a engendré, de ce fait, un échec par arrêt du traitement.
- 2 hypotensions orthostatiques, corrigées par l'HEPTAMYL
- 2 oedèmes des membres inférieurs, dont l'un contemporain d'une confusion déclenchée par le traitement de VIVALAN,
- 1 dysarthrie qui a disparu en 24 heures dès l'arrêt du traitement
- 1 tremblement de type non organique
- 2 sécheresses de la bouche,
- 6 phénomènes d'angoisse déclenchés par la prise du médicament,
- Enfin, 2 asthénies, les malades se plaignant d'une fatigabilité anormale depuis la prise du traitement. Il est à mentionner que nous avons recherché systématiquement ces asthénies chez tous les malades par la suite, ce qui représente plus du tiers de cette série, et il n'a pas été retrouvé d'asthénie notable.
- Par ailleurs, il y a eu, comme effets secondaires, 3 confusions, mais elles sont comptabilisées au poste aggravation.

4°/ Action sur l'E.E.G.

4 malades comitiaux ont été soumis au VIVALAN sans qu'on observe aucun trouble supplémentaire (cas 31, 35, 52 et 106).

2 malades, une comitiale (cas 31), et 1 post-traumatique (cas 37) ont même vu leur E.E.G. s'améliorer sous traitement de Vivalan. Cependant, un malade (cas 91) qui avait un fond comitial et qui était par ailleurs éthylique a eu, du fait du VIVALAN, une irritabilité croissante, qui a conduit à arrêter le traitement avec, là encore, une amélioration paradoxale après l'arrêt du traitement, exactement comme le cas 93 précédemment cité. Chez ce malade comitial, il a été malheureusement impossible de refaire un E.E.G. de contrôle lors de l'apparition de ce phénomène secondaire.

5°/ Comparaison dans certains cas avec l'action d'autres anti-dépresseurs

Nous avons pu, de façon indirecte, comparer l'action du VIVALAN avec celle d'autres anti-dépresseurs. En effet, 7 malades, après échec du VIVALAN, ont eu une contre-épreuve au TOFRANIL.

Sur ces 7 malades, 3 ont obtenu une amélioration de leur état alors que chez 4 autres, le traitement par IMIPRAMINE s'est soldé par un échec.

Il est à noter que l'une des 3 améliorations a eu lieu chez une malade où préalablement le TOFRANIL semblait avoir perdu de son efficacité.

Enfin, des malades qui avaient eu des échecs avec le TOFRANIL dans 7 cas, avec le NOVERIL dans 1 cas, ont eu avec le VIVALAN 2 succès et 2 améliorations légères.

ETUDES DES RESULTATS PAR CATEGORIES

Nous avons tenté d'étudier également nos résultats en fonction de divers paramètres : ancienneté des tableaux, type de la dépression causale, doses utilisées.

1°/ En ce qui concerne l'ancienneté du tableau, on trouve une différence entre les cas récents et les cas anciens.

En effet, les cas récents, où la dépression ne remontait pas à plus de quelques mois, ou dont c'était le premier accès dépressif, s'élèvent au nombre de 68 avec 45 bons résultats, soit 66 % de bons résultats et 15 échecs vrais (c'est-à-dire les échecs liés à l'inaction du traitement, en éliminant les 8 échecs par effets secondaires ou par aggravation) soit 22 % d'échecs vrais.

Au contraire, les cas anciens, au nombre de 44, montrent seulement 25 bons résultats, c'est-à-dire 57 % et 11 échecs vrais, c'est-à-dire 25 % d'échecs, de sorte que les échecs s'équilibrent à peu près dans les 2 cas. Seuls les bons résultats semblent un peu meilleurs lorsqu'il s'agit de cas récents. Ceci n'est pas étonnant puisque les cas anciens étaient souvent traînants et rebelles aux antidépresseurs et avaient déjà subi de nombreux traitements sans résultat. Cependant, certains de ces cas ont eu une amélioration très spectaculaire, comme le cas 8 qui se maintient depuis plus d'un an.

2°/ Une décomposition des cas a été faite en fonction des types de la dépression causale. Dans ce domaine, nos 112 observations se décomposent en :

	Cas récents	Cas anciens
9 psychoses maniaco-dépressives	4	5
7 mélancolies d'involution	4	3
2 schizophrénies	1	1
29 dépressions réactionnelles	24	5
26 dépressions névrotiques se décomposant elles-mêmes en :		
• 20 dépressions névrotiques simples	(10)	(10)
• 4 hystéro-phobies	(1)	(3)
• 2 névroses phobiques		(2)
3 hystéries	2	1
2 névroses obsessionnelles		2
2 dépressions chez des éthyliques	2	
1 dépression sur fond paranoïaque		1
2 dépressions sur fond de personnalité psychopathique	1	1
2 anorexies mentales	2	
1 état psychosomatique		1
5 dépressions sur terrain comitial	2	3
1 dépression organique liée à une séquelle frontale	1	
13 syndromes subjectifs post-traumatiques	8	5
5 céphalées prédominantes symptomatiques de dépression	4	1
2 spasmes fonctionnels (1 crampe des écrivains 1 hémispasme facial)	2	

Soit un total de 112 malades divisés en :

- 68 cas récents
- 44 cas anciens

L'évaluation des résultats selon le type de la dépression a montré finalement assez peu de différence dans les divers domaines.

En effet, dans les 9 maniaco-dépressives, on a obtenu 4 succès, 5 échecs. Il est à noter cependant que les 4 succès comportent 3 cas récents et les 5 échecs, 4 cas anciens. En ce qui concerne les 7 mélancolies d'involution, nous avons 3 bons résultats, 3 échecs, 1 résultat intermédiaire. Les 3 bons résultats sont encore 3 cas récents : les 3 échecs représentent 2 cas anciens.

En ce qui concerne les dépressions réactionnelles : 29 cas, 17 bons résultats, 10 échecs la plupart récents : 13 cas récents dans les 17 bons résultats, 9 récents dans les échecs, ce qui est normal puisque les dépressions réactionnelles ont en général une évolution brève.

Dans les 26 dépressions névrotiques, nous avons 12 bons résultats dont 7 cas récents et 10 échecs dont 7 cas anciens. Là encore, il semble que les bons résultats soient plus fréquents dans les cas récents. De ces dépressions névrotiques, 20 sont des névrotiques simples avec 9 bons résultats dont 7 cas récents et 8 échecs dont 5 cas anciens.

Les 4 hystéro-phobiques montrent 3 bons résultats et 1 échec mais presque tous étaient anciens.

Les 2 névroses phobiques étaient anciennes et montrent 1 amélioration légère et 1 échec.

En ce qui concerne les 5 comitiaux, nous avons 3 bons résultats et 2 échecs, avec 2 cas anciens dans les bons résultats, 1 cas ancien dans les échecs.

Les 13 syndromes subjectifs post-traumatiques comportent 7 bons résultats pour 5 cas récents, 4 échecs dans 3 cas récents.

Enfin, les 5 céphalées ont 1 bon résultat, 2 échecs, avec 1 cas récent dans les bons résultats, 1 cas ancien dans les échecs.

Il ne semble pas qu'aucune de ces différences soit particulièrement significative. On peut simplement souligner que les cas récents sont peut être plus sensibles au traitement, ce qui est vrai pour tous les anti-dépresseurs.

On peut souligner, par ailleurs, un fait intéressant qui est l'action du médicament dans les maniaco-dépressives, ce qui est loin d'être la règle avec les anti-dépresseurs. Là encore, cette action a été meilleure dans les cas récents.

3°/ L'étude des résultats en fonction de la dose utilisée

Cette étude montre que le médicament a déjà une bonne action à des doses qui ne sont pas nécessairement élevées. En effet 48 de nos cas n'ont pas dépassé la dose de 200 mg alors que 60 d'entre eux ont atteint 300 mg et 2 ont atteint 400 mg.

Les 48 cas traités par une dose maximum de 200 mg de VIVALAN comportent :

- 29 très bons résultats, c'est-à-dire 60 % de très bons résultats
- 32 bons résultats, c'est-à-dire 66 % de bons résultats
- contre 16 échecs, parmi lesquels :
  - 5 aggravations
  - 5 effets secondaires

  donc 10 échecs vrais.

Les cas traités par une dose de 300 mg, au nombre de 60, montrent :

- 28 très bons résultats, soit 46 %
- 38 bons résultats, soit 63 %
- contre 22 échecs dont :
  - 9 effets secondaires
  - 1 aggravation

  c'est-à-dire 12 échecs vrais.

La différence du pourcentage des bons résultats entre les cas traités à 200 et 300 mg n'a, bien entendu, aucune signification puisque, dans la majorité des cas, on est passé à 300 mg quand la dose de 200 mg ne paraissait pas suffisante. Il est donc évident que la série traitée à 300 mg comporte forcément plus d'échecs, mais l'important est qu'à la dose de 200 mg, on ait une assez faible proportion d'échecs, ce qui laisse penser que cette dose est, dans un bon nombre de cas, suffisante pour entraîner l'amélioration de la dépression chez ces malades.

EN CONCLUSION

L'étude des 112 cas de VIVALAN en expérimentation ouverte montre un taux brut de bons résultats qui est de l'ordre de 60 % et le médicament nous paraît être doué d'une bonne efficacité antidépressive aux doses de 2 ou 300 mg.

Les effets secondaires digestifs sont certains, mais finalement assez peu gênants et ils n'ont pas entravé la poursuite du traitement. Les effets de type asthénique n'apparaissent pas nettement dans nos cas et n'ont jamais constitué une gêne à la poursuite du traitement. Nous n'avons pas observé non plus de levée d'inhibition. Nous avons observé des cas d'angoisse, mais qui étaient rapidement contrôlés par les anxiolytiques quand on les prescrivait.

En ce qui concerne le problème des femmes enceintes, un de nos cas qui était sous VIVALAN a eu une grossesse intercurrente et le traitement a été immédiatement arrêté, mais on ne connaît pas encore le résultat de la gestation.

En ce qui concerne les prostatiques, un de nos malades qui avait une prostatite fut soumis au VIVALAN, sans avoir

d'aggravation de ses problèmes prostatiques.

Nous avons pu constater chez plusieurs de nos malades épileptiques, qu'il n'y avait aucune aggravation du fait du traitement et que dans certains cas, l'E.E.G. s'est amélioré.

Enfin, nous tenons à rappeler, pour mémoire que nous avons eu un malade qui n'entre pas dans cette série et qui a fait une tentative de suicide au VIVALAN. Cette tentative, qui fut conduite avec 50 comprimés de 100 mg, soit 5 grammes du produit, a entraîné un coma profond dont le malade est sorti rapidement et il est à signaler qu'on n'a constaté aucun état de mal épileptique, aucune manifestation de type comitial et aucune modification des rythmes cardiaques, ce qui est intéressant dans la mesure où la plupart des anti-dépresseurs comportent un risque mortel très sévère en cas de prise à fortes doses. Ce risque, tout au moins dans ce cas, ne semble pas avoir été couru par ce malade.

Nous voulons signaler enfin que, dans 2 cas, on a dû arrêter le traitement à cause d'effets secondaires et on a observé, après arrêt du traitement, une amélioration assez spectaculaire, rappelant les virages que l'on voit parfois après électrochocs. Ces virages peuvent être rapprochés de 2 virages maniaques observés à titre d'aggravation au cours des états maniaco-dépressifs.

CAS	SEXE	AGE	Pds	Récent	ANCIEN	DIAGNOSTIC DU TYPE -- DE LA DEPRESSION --	DOSE en mmg.	d'amélioration	TOTAL du traitement	S	A	+ -	ECHEC	AGGRAVATION	EFFETS SECONDAIRES
1 Pal.	M	52		+		Dépression Syndrome pariétal G.	150		→ 30 j.			±			0
2 Fro.	M	47			+	Céphalées hypochondrie	150		21 j.				+	? Mieux à l'arrêt du traitement	0
3 Cor.	M	44			+	D. réactionnelle Fond rigide	150		→ 30 j.		+				0
4 Sig.	F	35		+		D. réactionnellle - Petit mal PAN	150	15 j.	→		+				0
5 Laf.	F	36		+		Céphalées dépressives S. Subjectif post traumatique	150 250- 30j.		30 j.				+		0
6 Leg.	M	30			+	D D P TRAINANTES à rechutes + dépression anxieuse	150	15 j.	30 j.		+			± énervement initial	0
7 Bre	F	54			+	Comitiale - Dépression à rechutes	150	15 j.	→ 45 j.		+				0
8 Lef.	F	27		+		Céphalées transplantée - frénatique	150n	15 j.	→ 30 j.	+					± urticaire
9 Mor.	M	28			+	Céphalées anciennes Fond hystérique	150		→ 30 j.		+			+ 8° jour céphalées S. constriction avec tranxène	± douleurs abdominales
10 Lau	F	18			+	Dépression atypique Fond Schizoïde	150		→ 40 j.		+			± Subexcitation	+
11 Pau	F	49		+		Polyalgies Ø psychosomatiques	150	30 j.	→ 90 j.	S					0
12 Laf.	M	44			+	Dépression post traumatique chronique	150	30 j.	→ 50 j.			±		± Etourdissements passagers	± Etourdissements passagers
13 Dou.	F	32			+	Comitiales + Abssnces Sub dépression. Tr. caractériels +	150	15 j.	15 j.		+	→	+ par ES		+ + Vomissements arrêt →

CAS	TRAITEMENT		RECHUTE en poursuivant le traitement	G= CONTEMPORAIN					CONTRE EPREUVE TOFRANIL APRES ECHEC	CONCLUSION
	Temps de survenue	Temps d'amélioratio après reprise du traitement		HEPTANYL	NOZINAN	AUXIOLYTIQUES	AUTRES	SOMNIFERES		
1 Pel.										±
2 Fro.										E mieux à l'arrêt tra
3 Cor.						Tranxène 10				±
4 Sig.										A
5 Laf.						Tranxène 10		Mépronizine		E
6 Leg.					Largactil 100 P	Tamasta 2,5 P				A Après aff. Initial
7 Bre					Mellezil 90 P	Librium X 4 P	Ortenal 1 Phénobazpital 100 Ebiolase 4			A
8 Lef.						Tranxène 20				S
9 Mor.						Théralène Tranxène 15 secondaire				A
10 Lau					Opalène	Valium 9				A ES
11 Pau						Valium 10 } P Dogmatil 100 }				S
12 Laf.										±
13 Dou.					Nozinan	Valium	Solantyl Epanal - Melleril			A->E

CAS	SEXE	AGE	Pds.	Récent	Ancien	DIAGNOSTIC DU TYPE de la DEPRESSION	DOSE en mmg.	TEMPS		RESULTATS					EFFETS SECONDAIRES
								d'amélioration	Total du traitement	S	A	±	ECHEC	AGGRAVATION	
14 Las V	F	59			+	Névrose obsessionnelle	200		2 J.			+ ES			+ insomnie - Angois (électrique)
15 Gon V	M	50			+	Paranoïque cyclique hypo-choudriaque	200	5j. + 10j. +++	,,	+					0
16 Buc L	F	40		+		Mélancolie Stuporeuse	200-11j. 100- 2j. 50	8 j.	40 j. →	+					0
17 Dar V	M	68		+		Mélancolie d'involution	200		5 j.				+ AG	+ confusion	+ Cédène 7 I confusion
18 Men V	F	27		+		Psychotique	200	15 j.	30 j.		+				0
19 Bou V	M	46			+	Psychasthémique immature	200-30j. 300	40 j.	90 j.	+					0 Somnolence non en rapport - cède à 300
20 Fey V	M	52			+	Psychasthémique rigide	200		10 j.				prise irrégulière		
21 Sor V	F	71		+		Dépression d'involution + hypochondrie	200-3j. 300	8 j.	120 j. →		+				Dysarthrie
22 All V	F	19		+		D. réactionnelle + anorexie	200-5j. 300	6 j.	30 j. →		+				0
23 Nou V	F	43		+		Bouffée délirante thèmes mélancoliques	200	8j. + 12j.	60 j.	+		→	4 mois		+ Cédène 2 M I
							400	20 j.	4 mois	+					
24 Les V	M	41		+		Céphalées - Fond anxieux rigide	200-8 j. 300	10 j.	120 j.	+ —	— →	+			0
25 Bou V	M	55		+		Psychathénique sensitif + insuffisance surrénale? Corticothérapie	200-8 j. 300	15 j. ± 50 j.	180 j. →		+				0
26 Cra V	F	50			+	S. Subjectif post traumatique et dépression	200-8j. 300	21 j.	120 j. →			+			+ vomissements

CAS	TRAITEMENT		RECHUTE en poursuivant le traitement	AUTRES TRAITEMENTS : 6 - CONTEMPORAIN					CONTRE EPREUVE TOFRANIL APRES ECHEC	CONCLUSION
	Temps de survenue	Temps d'amélioration après reprise du traitement		HEPTANYL	NOZINAN	AUXIOLYTIQUES	AUTRES	SOMNIFERES		
14 Las V				1C		Valium 15				Echec par ES
15 Gen V				0		Tranxène 10				S
16 Duc V				DHE 90	Nozinan 25	0		Mandrax 1	Mandrax 1	S Léger virage maniaque
17 Bar V				0	Largactil 75	Tranxène	Disipal 200 Hydergine 90	Mogadon 1		E par ES
18 Men V				3	Pipartil		Disipal 150	Mandrax 1		A
19 Bou V				0	Largactil 50	Valium 5				S 10 j. après passage à
20 Fey V				0		Equanil 3		Mogadon 1		A Manque de prise
21 Sor V	2 j.	3 j.		3 C				Mandrax 1 Sonasta 501		A ES Dysarthrie
22 All V				0	Largactil 25		DHE 90			A
23 Nou V	10 j.	400-26 j. +++ 200-1à7 j. ± 300-7à14 j. ? 400-14à45 j. ++++	+	0	25	Valium				E Rechute par arrêt, amél oration après 12j. à 40
24 Les V			+	2					?	rechute tardive en pour 3 initial + rechute
25 Bou V				2	12,5			Mépronizine 1 Mandrax 1	+	A. lente en 2 temps
26 Cra V				3		Valium 5		Mépronizine 1		± Cas ancien

CAS	SEXE	AGE	Pds.	Récent	Ancien	DIAGNOSTIC DU TYPE de la DEPRESSION	DOSE en mmg.	TEMPS		RESULTATS					EFFETS SECONDAIRES
								d'amélioration	Total du traitement	S	A	±	ECHEC	AGGRAVATION	
27 Cro V	F	76		+		D. réactionnelle + Hypochoudrie	200-8 j. 300	15 j.	30 j.			+	+ → +		0 et pourtant hypochondriaque
28 Lar V	F	75			+	Involution	200-25j. 300	8j. ± 40j. +	→ (80j.)			+			0
29 Har V	F	60		+		Hystérie	200-8j. 300	40j.	(60j.)			+			± angoisses les 4premiers jours
30 Hul V	F	50		+		Sensitif + Ethyle	200-5j. 300	30j. ± 60j. +	240j.	+					0
31 Let V	F	32		+		Névrotique - Ethyle Comitiale temp.	200-60j. 150-140j.	8j.	140j.		←		→	200 pendant 60j. 150 du 60ème au 140 200 au 140ème jour	Vomissements le matin (mais éthyle)
32 Bzi V	F	49		+		D. réactionnelle K. + imm. Suppresseurs	200-13j. 300	24j.	30j.			+	+ ES	→	Vomissements interruption
33 Cev V	M	64			+	Psychasthénique	400-3j. 300		60j.				+ ES		+ Vomissements
34 Fro V	F	65			+	Hystéro-Phobique	300		15j.				+		0
35 Kre V	M	35			+	Phobique - Epileptique	200-8j. 300	40j. ± 60j. +	120j.		+				0
36 Dum V	F	45			+	Phobique - D. réactionnelle	200-7j. 300-50j. 400		60j.				+	Surexcitation par prise à 17h. puis somnolence diurne	± Vomissements (dormatil sans effet)
37 Cup V	F	28		+		D. réactionnelle post. Traumatique - Décès du mari Céphalée tens. périphéral	200	15j. + 45j. ++	240j.	+					0 Aucune Asthénie
38 Cou V	M	45			+	D. réactionnelle à comitialité(absence) Post traumatique	200		145j.				+		0
39 Gui V	F	48			+	D. réactionnelle Phobique	200				+				0

CAS	RECHUTE on poursuivant le traitemen	G = CONTEMPORAIN HEPTANYL	NOZINAN	AUXIOLYTIQUES	AUTRES	SOMNIFERES	CONTRE EPREUVE TOFRANIL APRES ECHEC	DIVERS	CONCLUSION
27 Cro V		0		Valium 5			A par tofranil puis E		E ESO
28 Lar V		2		Tranxène 10 P + C		Mépronizine 1		Echue du tofranil	± vieux cas
29 Mar V		3	6mmg.	Valium 10				Echue du tofranil	±
30 Hul V		0 Tan	12,5	0		Mépronizine 1			Amélioration lente
31 Let V	Dose insuffi-sante	2 TAN		Equanil 1200	Dogmatil en cas de vomissements			EEG amélioré	A puis E Dose insuffisante
32 Bzi V	+	3	75	Tranxène 30		Mogadon			± puis E par ES
33 Cev V		3		Equanil 400 Nobrium 2	Vogalène sans effet			CE Noveril E	E ES
34 Fro V		3	25	Tranxène 30					E
35 Kre V		0		Orténal 1/2 Gardénal 50g. Diazépan 2				Pas de crise comitiale	Amélioration lente
36 Dum V		2	12,5	Dogmatil 100 Sur. Vomissement		Mogadon	+ amélioration	Echec antéri-eur du TOFRANIL	E Anor. ± ES + trofanil précédemment inefficace
37 Cup V		0		Tranxène 5 P + C	Gardénal 0,05			Echec du Nove-ril EEG norma-lisé	S EEG amélioré
38 Ceu V		0	Largactil 100		Anti Comitial P + C	Théralène 25 Epiclase 3		Absences	E
39 Gui V		Néosyné-phrine 3	100	Valium 15					A Cas ancien

CAS	SEXE	AGE	Pds.	Récent	Ancien	DIAGNOSTIC DU TYPE de la DEPRESSION	DOSE en mmg.	TEMPS		RESULTATS					EFFETS SECONDAIRES
								d'amélioration	Total du traitement	S	A	±	ECHEC	AGGRAVATION	
40 Vau V	F	74			+	M.D. involution	200-15j. 300		30 j.				+	0	0
41 Duf V	F	50			+	Dipost traumatique Hystérique	200-120j. 250	15j.	→ (240j.)	+					0
42 Mac V	F	54			+	D. réactionnelle Psychopathe - Hystérique	200	30j.	90j.		+				0
43 Tes V	M	46		+		Névrotique Fond obsestionnel	200-7j. 300	40j.	→ (140j.)	+					± Bouche sèche
44 Thi V	M	46			+	Névrose phobique non déprimé	200		60j.				+	+ Dépression apparue sous VIVALAN	0
45 Rem V	F	53			+	Névrose obsestionnelle	300		60j.				+		0
46 Pac V	M	37		+		S. Subjectif post. traumat. + céphalées et dépression	200-8j. 300		40j.				+		0
47 Sot V	F	52		+		Fond sensitif + D. organique M.I.	200-8j. 300	4j. ± 15j. + 20j. ++	150j. →	+					± précordialgies nausées passagères (60 j.) 1er jour
48 Gas V	F	38		+		D. réactionnelle Hystérique	300	20j. ± 35j. +	→ (120j.)		+				0
49 Lem V	M	44			+	M.D. + H.T.A. Mélancolie par Aldocet	200-8j. 300		12j.				+ AG	+ 12ème Jour virage maniaque	0
50 Ter V	F	26		+		D. réactionnelle Céphalées ++ Migraineux-Sensitif	200-5j. 300	20j.	(90j.) →			+			0
51 Cor V	F	26		+		D. réactionnelle Psychasthénique	200-7j. 300-75j. 250	15j. ± 45j. +	→ (105j.	+					± Nausées Réduction à 250
52 Fav V	F	53	50	+		D. réactionnelle Psychasthénique Comitiale à crises rares	200-5j. 300	10j. ± 30j. +	→ (170j.)	+					+ Angoisses crises vésiculaires

CAS	RECHUTE en poursuivant le traitemen	G - CONTEMPORAIN					CONTRE EPREUVE TOFRANIL APRES ECHEC	DIVERS	CONCLUSION
		HEPTANYL	NOZINAN	AUXIOLYTIQUES	AUTRES	SOMNIFERES			
40 Vau V		DHE 30gt.	12,5		Tranxène 30		Onirisme au Tofranil		E
41 Duf V		2	Largatil 20	Valium 6		"			S
42 Mac V		0	Dogmatil 200 P	Equanil 600					A
43 Tes V		0	Largatil 10	Valium 15					S
44 Thi V		0		Valium 15		Mandrax 1			E
45 Fem V				Valium 6	Disipal 100				E
46 Pac V		2C		Valium 5		Mépronizine 1			E
47 Sot V		1C		Tranxène 10		Mépronizine 1			S ES ±
48 Gas V		2C	25mmg.	Tranxène 15		Mandrax 1			A
49 Lec V		0	Largatil 100	Seresta 150		Mandrax 1			E par ES Virage maniaque
50 Ter V		2C		Valium 5		Mépronizine 1			±
51 Cor V		2C	12,5	Valium 35		Mépronizine 1		Arrêt car grossesse	S ES +
52 Fav V		2C		Tranxène 10	Dogmatil 150 C 2ème	Mépronizine		Alternance significative 8j.+ 8j. SS - EEG	S - ES+ Essai secondaire d'adjonction de Dogmatil

CAS	SEXE	AGE	Pds.	Récent	Ancien	DIAGNOSTIC DU TYPE de la DEPRESSION	DOSE en mmg.	TEMPS		RESULTATS					EFFETS SECONDAIRES
								d'amélioration	Total du traitement	S	A	±	ECHEC	AGGRAVATION	
53 PIN F	M	51	77	+		D. réactionnelle Psychasthénique	200-5j. 400	18j.	→ (145j.)	+					0
54 Leg V	M	36		+		S. Subjectif post traumat. Céphalées - vertiges Tr. de la convergence	200-6j. 300-15j. 150	4j.	→ (210j.)	+					0
55 Her E	F	23		+		S. Subjectif post. traumatique + Note hystérique	300	15j.	45j.		+	→	→ +		Hypo TA orthostatique nausées
56 Aga F	M	80		+		Dépression Sénile Parasthésies Ostéoporose sénile	200	15j.	→ (60j.)	+					0
57 Hen F	F	53		+		D. réactionnelle Psychasthénie	200	15j.	→ (130j.	+					0
58 Lau F	M	37		+		D. réactionnelle Fond obsestionnel	200	15j.	→ 60j.	+					0
59 Thu	M	34		+		D. névrotique + angoisses Somatisations	200-7j. 300	15j.	→ 120j.	+					0 Lourdeurs gastriques par 150 Dogmatil
60 Bou	M	44		+		Insomnie Obsestionnel	200	30j.	→ 60j.			+			0
61 Pat	F	70			+	Mélancolie d'involution	200		2j.				+ ES		+ Vertiges
62 Duc	F	61		+		S. Subjectif Post traumatique	200-7j. 300		30j.				+		+ Vomissements (antécédents ulcé
63 Pit	F	67			+	D. réactionnelle Fond hystérique	200	10j.	→ 30j.	+					0
64 Kou	F	52			+	Hystérie de conversion	250	20j.	→ 90j.	+					0
65 Fag	M	63		+		D. réactionnelle Fond obsessionnel	200.	15j.	→ 30j.		+				0 Malgré antécédents digestifs

CAS	RECHUTE on poursuivant le traitement	AUTRES TRAITEMENTS : P = PRECEDENT G = CONTEMPORAIN					CONTRE EPREUVE TOFRANIL APRES ECHEC	DIVERS	CONCLUSION
		HEPTANYL	NOZINAN	AUXIOLYTIQUES	AUTRES	SOMNIFERES			
53 PIN F		3C				Mogadon		Echec du tofranil	S
54 Leg V		0	0	0		0			S
55 Her F		3C	Largactil 10	Tranxène 20		A + E après trois			E (après amélioration transitoire) ES + CE Tofranil E
56 Aga F		2C				Mandrax		Aucun effet sur les paresthésies	S
57 Hen F				Tranxène 15		Mépronizine 1			S
58 Lau F									S
59 Thu		2C		Valium 10	Dogmatil 150 2°	Mépronizine ½			S
60 Bou		0		0		Mépronizine 2			±
61 Pat		0	50P	0	Sureptil				E par ES
62 Duq				Tranxène 10	Dogmatil 150 0 sur tr. digestifs	Mépronizine1			E ES indépendants
63 Pit		2P			Dogmatil 50P Gardénal 50g.				S
64 Rou		3		Tranxène 10		Mandrax 1			A
65 Fag		0				Mogadon ½			S

CAS	SEXE	AGE	Pds.	Récent	Ancien	DIAGNOSTIC DU TYPE de la DEPRESSION	DOSE en mmg.	TEMPS		RESULTATS					EFFETS SECONDAIRES
								d'amélioration	Total du traitement	S	A	±	ECHEC	AGGRAVATION	
66 Tou	M	53		+		D. réactionnelle	200	15j.	50j. →		+				0
67 God	M	50		+		D. réactionnelle Fond obsessionnel	200	15j.	(80j.) →	+					± Secheresse bouche
68 San	M	39			+	D. réactionnelle Fond sensitif - Obsessionnel	200	10j.	(60j.) →	+					0 Antécédents d'ulcère
69 PiC	F	54		+		D. réactionnelle Fond psychasthénique - sensitif	200	4j.	60j. →	+	30° j. →		+		0
70 Gou	F	45			+	D. névrotique Psychasthénique	200-7j. 300	15j.	60j. →			+			0
71 Pan	F	49			+	Douleurs Psychasthénique	50 ↓ 200	10j.	45j. →	+					0
72 Gob	F	17		+		Anorexie mentale Hystérique Dépression 2ème	200	10j.	50j. →	+					0
73 Dho	M	32		+		Dépression après délire de relation	200	7j.	30j. →	+					po
74 Lou	F	68			+	Mélancolie - d'involution	200-15j. 300		25j.				+		0
75 Pip F	F	42		+		D. réactionnelle Psychasthénique -bHystérique Schizique	50 ↓ 300		30j.				+		0
76 Foy V	F	33			+	Dépression + trou. Oculaires Fond PP + H	200-7j. 300-150 60 jours	20j.	(120j.) →		+				Nausées + - Vomissements passagers
77 Lop V	F	46		+		D. sur fond de tétanie Anomalies EEG ±	200-30j. 300	30j. ± 60j. ±	(90j.) →			+	+ → +		0
78 Lop V	M	48		+		D. céphalalgique Psychasthénique Sensitif	300		3j.				+ ES		+ Vomissements

CAS	RECHUTE en poursuivant le traitement	G = CONTEMPORAIN					CONTRE ÉPREUVE TOFRANIL APRES ECHEC	DIVERS	CONCLUSION
		HEPTANYL	NOZINAN	AUXIOLYTIQUES	AUTRES	SOMNIFERES			
66 Tou		0		0		Mogadon 1			A
67 God		0		Tranxène 15					S
66 San		2	25	Valium 15	Dogmatil 400?				S
69 PIC	+ →		Largatil 20	Tranxène 15					S → E après amélioration transitoire
70 Gou		0		Tranxène 15		Mogadon 1			±
71 Pan		0		Valium 10	Dogmatil 100P				S
72 Gob		DHE 120 g.	50	0		Seresta 150			S
73 Dho		DHE 180 g.	25	Tranxène 30					S
74 Lou		0	0	0	0	0		Echec au tofranil	E
75 Pip F		2		Tranxène 5		Mendrax 1	Echec		E
76 Fey V		2C		Tranxène 5		Mépronizine			A
77 Lep V	+	2C			Magné-spasmyl neurinase P				± → E 40
78 Lop V		2C		Tranxène 15		Mépronizine			E par ES

CAS	SEXE	AGE	Pds.	Récent	Ancien	DIAGNOSTIC DU TYPE de la DEPRESSION	DOSE en mmg.	TEMPS d'amélioration	TEMPS Total du traitement	RESULTATS S	A	±	ECHEC	AGGRAVATION	EFFETS SECONDAIRES
79 Pou F	F	38	57	+		Dépression sur fond hystérique - Céphalalgique	200-7j. 300		60j.		+				0
80 Car F	F	46		+		D. réactionnelle Céphalalgique - Vomissements	200-8j. 300	20j.	(30j.)		+				0 Pourtant vomissements préalables
81 Pou V	F	78		+		D. réactionnelle avec trou. de la mémoire immédiate et pertes d'urine	150	30j.	120j.		↓	+ [illegible]			+ Douleurs ulcéreuses (antécédents ulcère
82 Tal F	F	43		+		D. réactionnelle Psychasthénique	200-8j. 300	20j. ± 60j.++	70j.		+			+ angoisses au début du traitement	+ Somnolence
83 Ga F	F	69		+		D. réactionnelle Névrotique + T.C. angle P.C.	200	15j.	60j.			+			0
84 Noe V	M	47		+		S. Subjectif post. traumatique + dépression	300	15j.	(30j.)		+				+ Difficultés d'endormissement - (prise d soir ramenée à 17h.)
85 Bou	M	50		+		D. réactionnelle Fond anxieux	200-15j. 300	25j.	30j.		+				0
86 Nie	M	43		+		D. réactionnelle Ethylisme	200-23j. 300	5 à 10	30j.		+				0
87 Har	F	48		+		Dépression par syndrome (frontal posthématome intra-cérébral)	200	10j.	40j.		+				0
88 Fou	M	72			+	D. névrotique Fond Obsessionnel	200		5j.				+ ES		+ Vomissements (tumeur bénigne esto
89 Del	M	52		+		M.D. et D. réactionnelle Fond obsessionnel	200	10j.		+					± Diarrhée
90 Oua	M	39			+	D. chronique - + céphalées et vomissements	200-15j. 300 250		90j.				+		+ Hypo TA orthostatique Troubles digestifs Réduction à 250
91 Che V	M	30		+		D. Post Sevrage - Ethyl Comitial généralisé	300	30j.	30j.		A après arrêt			+ irritabilité	

CAS	RECHUTE on poursuivant le traitement	AUTRES TRAITEMENTS : P = PREALABLE G = CONTEMPORAIN					CONTRE EPREUVE APRES ECHEC	DIVERS	CONCLUSION
		HEPTANYL	NOZINAN	AUXIOLYTIQUES	AUTRES	SOMNIFERES			
79 Pou F		2C						Echec du tofranil	A
80 Car F		2C	12,5	Valium 5		Mépronizine			A disparition des céphalées
81 Pou V				Valium 2,5		Mépronizine			± ES +
82 Tal F		2C		Valium 5		Mépronizine			A ES ± Aggravation au début
83 Gau F		0	0				Echec du tofranil		±
84 Noe V		2C		Valium 10			A pour mémoire E pour céphalées		A
85 Bou		0	0	Valium 5		0			A
86 Nio				Tranxène 30 Equanil 4 TEMESTA 3	Orlenal ½ Alopsal 5	Mépronizine 1			A
87 Mar		DHE 120	Dogmatil 50	Seresta Dipiperan					A
88 Fou		0		Tranxène 10					E par ES
89 Del		DHE 60		Tranxène 40		Mogadon			S ± ES
90 Dua		2C		Tranxène 15		Mépronizine			E ES +
91 Che V									A

CAS	SEXE	AGE	Pds.	Récent	Ancien	DIAGNOSTIC DU TYPE de la DEPRESSION	DOSE en mmg.	TEMPS		RESULTATS					EFFETS SECONDAIRES
								d'amélioration	Total du traitement	S	A		ECHEC	AGGRAVATION	
92 Lef V	F	46		+		D. réactionnelle Fond obsessionnel	200 50/200						+ AG	Etat de choc ?	
93 Lef V	M	70		+		Mélancolie d'involution	200-6j. 300-4j.	10j.	10j.	+ après arrêt				Confusion mentale	Confusion +
94 Meu V	M	54			+	Dépression - S. Subjectif post traumatique	200	18j.	60j. →	+					± Ebrieux
95 Far V	M	39			+	Dépression Fond sensitif	200	15j.	60j.	+					0
96 Bap	F	62		+		D. réactionnelle névrotique transplantée	200		60j.				+		± Tremblement
97 Per V	F	23		+		D. réactionnelle - suicide altruiste - Fond sensitif	200-19j. 300	12J.	2mois		+ →		0 1mois		0
98 Etz	M	43			+	S. post commotionnel Hypochondrie	200-30j. 300	30j.	→			+			0
99 Nev. V	F	41		+		Dépression réactionnelle Fond psychathénique	300	10J.	→ 60j.	+					± Brulures gastriques Asthénie
100 Tav	M	41		+		Dépression - Fond psychasthénique	200-3j. 300		8j.				E ES		Vomissements brulures
101 Par	M	61		+		S. Subjectif - post traumatique céphalalgique	300-0-50 150-30j. 300	300 10j.	2mois		+				++ Nausées - Abruti
102 Cou	F	34			+	D. réactionnelle trainante	200		1mois½				+		+ Anxiété
103 Nez	M	29		+		Crampe des écrivains Fond sensitif	200		1mois				+		0
104 Ber	M	43			+	Mélancolie MD Fond immature	100-1j. 150-1j. 200-1j. 250-1j.		4j/				+ AG	Confusion	Confusion +

CAS	RECHUTE en poursuivant le traitement	AUTRES TRAITEMENTS : G = CONTEMPORAIN					CONTRE EPREUVE TOFRANIL APRES ECHEC	DIVERS	CONCLUSION
		HEPTANYL	NOZINAN	AUXIOLYTIQUES	AUTRES	SOMNIFERES			
92 Lef V		2C	25 ↘ 0			Mépronizine 1 Seresta 1			E
93 Lef V			25	Tranxène 30					S après arrêt ES +
94 Mou V			Dogmatil 150	Tranxène 15	Belladenal 1				E ES ±
95 Far V				Equanil 400					S
96 Bap				Valium 6.		Mépronizine 1			E
97 Per V	+	3C	50			Seresta 150			A E
98 Etz					Dogmatil 150	Mandrax			±
99 Nev. V			25 5	Tranxène 15					S ES ±
100 V Tav		2C		Tranxène 15		Mandrax 1			E ES ++
101 Par		2C	0	0		0			E à 150 A à 300 ES+
102 Cou						Mépronizine			E
103 Mez									E
104 Ber			25	Tranxène 30 Equanil 1200		Mandrax 1			E ES+

CAS	SEXE	AGE	Pds.	Récent	Ancien	DIAGNOSTIC DU TYPE de la DEPRESSION	DOSE en mmg.	TEMPS		RESULTATS					EFFETS SECONDAIRES
								d'amélioration	Total du traitement	S	A	±	ECHEC	AGGRAVATION	
105 Que	F	29			+	Dépression sur fond hystérique	200 300	30j.	2mois			+			0
106 Vic	F	22			+	Dépression - Fond comitial local	200	15j.	2mois	+					0
107 Car	M	24		+		S. Subjectif - post traumatique + hypochondrie	200	20j.	2mois		+				0
108 Jul	M	54		+		Hémispasme facial	200 300		90j.				+		0
109 Dho V	M	31		+		Dépression - Fond psychasthénique + note de délire de relation et spondylarthrite ankylosante	200-70j. 300	7j.	30j.		+	→	+		Angoisse et recrudescence de douleurs lombaire avec 300 mmg.
110 Leg	M	54			+	S. Subjectif - Post traumatique	200		15j.				+		Constipation
111 Ban V	M	53			+	Dépression - Fond sensitif Somatisation abdominale	200		2j.				+AG	Surexcitation Insomnie - Anxiété	
112 Fer	F	31		+		Dépression réactionnelle Fond hystéro-tétanique	100 300-3è j.	7j.	30j.	+					0

CAS	RECHUTE en poursuivant le traitement	AUTRES TRAITEMENTS : P = PREALABLE G = CONTEMPORAIN					CONTRE EPREUVE TOFRANIL APRES ECHEC	DIVERS	CONCLUSION
		HEPTANYL	NOZINAN	AUXIOLYTIQUES	AUTRES	SOMNIFERES			
105 Duc		DHE 90gt.	25	Temestra				Echec du Tofranil - Sismothérapie	±
106 Vie		30g.		Tranxène 15	Ortenal ½ Epiclase 3				S
107 Car				Valium 6	Ortenal ½ Gardénal 5			Echec du novezil anomalies EEG	A
108 Jul		1C						Amélioration transitoire au tofranil	E
109 Dho V	+		25 Dogmatil 200	Tranxène 30					A E ES
110 Leg			Dogmatil 150	Tranxène 15	Belladénal 1			Tofranil préalable sans constipation	E ES ±
111 Bar V		90g. DHE		Tranxène 20					E Aggr.
112 Fer			50	Equanil 1200	Théralène 30g.				S

CAS	SEXE	AGE	Pds.	Récent	Ancien	DIAGNOSTIC DU TYPE de la DEPRESSION	DOSE en mmg.	TEMPS		RESULTATS					EFFETS SECONDAIRES
								d'amélioration	Total du traitement	S	A	-	ECHEC	AGGRAVATION	
112				68	44					35	22	13	42	11	39
										5	7		26 EV 6 AG 8 ES		22 digestifs
													+ 2 P.I.		

CAS	RECHUTE en poursuivant le traitement	AUTRES TRAITEMENTS : P = PREALABLE G = CONTEMPORAIN					CONTRE EPREUVE TOFRANIL APRES ECHEC	DIVERS	CONCLUSION
		HEPTANYL	NOZINAN	AUXIOLYTIQUES	AUTRES	SOMNIFERES			
112	9						7 Dont 4 E Tof	18	57 TBR 50% 70 BR 62,5% 42 E 37,5% 26 EV 23% EP CAS RECENTS 45 BR 60% 23 E 32,5% 15 EV 22% 44 CAS ANCIENS 25 BR 57% 19 E 43% 11 EV 25%
								10 Etof 3 Ekov 2 EEG + 1 grossesse	

COMPTE RENDU D'UNE EXPERIMENTATION "OUVERTE" DU VIVALAN A LA DOSE DE 150 mg PAR JOUR SUR 25 MALADES

-:-

A. PROTOCOLE

Les malades ont été sélectionnés comme pour l'expérimentation principale, c'est-à-dire que nous avons choisi des états dépressifs de types divers.

Le schéma du traitement a comporté une posologie de 150 mg en 3 prises. Dans certains cas, le VIVALAN a été donné seul, sans adjonction de correcteur. Dans d'autres cas, il a été ajouté de l'HEPTAMYL et des anxiolytiques.

Le traitement a été, dans l'ensemble, bien supporté avec, cependant, 10 effets secondaires généralement légers ou passagers.

L'appréciation des résultats a été faite comme pour l'expérimentation principale , les résultats ont été classés en :

- succès
- amélioration franche
- amélioration minime
- échec
- effets secondaires
- aggravation.

B. RESULTATS BRUTS.

Les résultats bruts de ces 25 cas se décomposent en :

- 6 succès)
- 8 améliorations) soit 14 très bons résultats : 56 %

- 5 améliorations minimes qui, jointes aux 14 très bons résultats, font 19 bons résultats, soit 76 %

La rapidité des améliorations a varié selon les cas, de 10 à 30 jours, avec un maximum de cas améliorés en 15 jours.

- 6 échecs, c'est-à-dire 24 % qui se décomposent en :
  - 1 aggravation estimée rétrospectivement, le sujet ayant eu l'impression d'aller mieux après l'interruption du traitement (Obs. 2).
  - 2 échecs par effets secondaires avec vomissements importants conduisant à l'arrêt du traitement,
  - enfin 3 échecs vrais par inaction, soit 12 % d'échecs.

Cette série est, certes, trop petite pour avoir une valeur statistique mais il y a ici, finalement, relativement peu d'échecs par inaction pure. 2 de ces échecs ont été d'ailleurs repassés ultérieurement à 300 mg avec, à cette dose, un meilleur résultat.

En ce qui concerne les aggravations, un seul cas, le nº 2 a eu l'impression d'avoir été amélioré après l'arrêt du traitement, mais son état hypochondriaque était inchangé. Le résultat, est donc différent des deux cas de la série de 112 qui avaient eu une amélioration franche à l'arrêt du traitement de VIVALAN, après aggravation par celui-ci. 3 autres cas ont eu des angoisses avec sub-excitation, qui ont diminué avec une correction à l'aide d'anxiolytique.

Enfin, on a constaté 10 effets secondaires qui se sont traduits par :

- 4 troubles digestifs dont 2 ayant présenté des vomissements, obligeant à l'interruption du traitement,
- 2 asthénies passagères, dont 1 asthénie du 10 au 21e jour (obs. 21)
- 2 angoisses se traduisant par des céphalées ou des fourmillements dans les membres.
- 1 étourdissement passager,
- 1 crise d'urticaire.

Dans l'ensemble, le traitement a été assez bien supporté. Il est à noter, cependant, que même avec cette dose de 150 mg, on a observé 4 fois des troubles digestifs.

C. RESULTATS PAR CATEGORIE.

Dans ces résultats par catégorie, nous avons essayé, comme dans l'expérimentation précédente, de classer les cas en fonction de leur ancienneté. Il y avait ainsi 14 cas récents et 11 cas anciens.

Les 14 cas récents ont comporté 8 très bons résultats, soit 57 %, 11 bons résultats, soit 78,5 %, 3 échecs, soit 21,5 % et 2 échecs vrais, soit 14 %.

Les cas anciens, au nombre de 11, ont comporté aussi 6 très bons résultats, soit 54,5 % de très bons résultats, 8 bons résultats, soit 72,7 %, 3 échecs soit 27,3 % et 1 échec vrai, soit 9 %.

Nous avons recherché également s'il y avait une différence selon le type clinique de l'état dépressif, mais nous n'avons, dans ce domaine, rien constaté de significatif.

C. CONCLUSION.

La conclusion de cette courte expérimentation portant sur 25 cas traités à la dose de 150 mg montre que, contrairement à ce que nous avions supposé au départ, le médicament semble actif, encore, à une dose relativement faible. L'avantage est que la dose est généralement bien supportée. Cependant, là aussi, nous avons noté la survenue d'effets secondaires.

CAS	SEXE	AGE	Pds.	Récent	Ancien	DIAGNOSTIC DU TYPE de la DEPRESSION	DOSE en mmg.	TEMPS		RESULTATS					EFFETS SECONDAIRES
								d'amélioration	Total du traitement	S	A	±	ECHEC	AGGRAVATION	
1 Cav. V	M	50		+		D. réactionnelle - névrotique	200-15j. 300		15 j.				+ ES		Digestif + (300)
2 Pel. V	M	45		+		D. réactionnelle - T.C. opérée	200	30 j.	120 J.	+					Digestif + 300 mm antécéd. digestif
3 Ges. V	M	36			+	D. à rechutés - Fond sensitif	200-8 j. 300	15 J.	→	+					0
4 Rou V	M	50			+	M. D.	200-8j. 300		30 j.				+		0
5 Duz V	M	57			+	M. D.	200	3 j.	30 j.	+					0
6 Eid V	M	49			+	Psychasthénie	200-12j. 300	15 j.	90 j.			+			0
7 Ahz V	M	45		+		D. réactionnelle - Fond rigide	200-7j. 300		10 j.				+		0
8 Lid V	F	33			+	Hystéro-phobique sévère (Fond psychotique ?)	200-5j. 300	10 j.	90 j.	+					0
9 Jaz V	F	53		+		M. D. Cotard	200		2 j.				+ AG	+ 48 h. Virage maniaque	0
10 Biz V	M	45			+	Psychotique	200	10 j.	150 j.			+		0	0
11 Con V	F	26		+		D. névrotique mystéro-phobique	200	15 j.	40 j.		+				0
12 Lav V	M	53			+	Personnalité Psychopathique	200-10j. 300		15 j. 120 j.				+		0
13 Per V	M	39		+		D. réactionnelle - Personnalité psychopathique	200-7j. 300 200	15 j.	90 j.	+					0

CAS	RECHUTE APRES ARRET TRAITEMENT		RECHUTE en poursuivant le traitement	AUTRES TRAITEMENTS : P - PREALABLE G - CONTEMPORAIN					CONCLUSION
	Temps de survenue	Temps d'amélioration après reprise du traitement		HEPTANYL	NOZINAN	AUXIOLYTIQUES	AUTRES	SOMNIFERES	
1 Cav. V				0		Valium		Mépronizine	Echec par intolérance ES digestif
2 Pel. V				0			Epiclase		Succès - ES
3 Ges. V				+ 2		Tranxène 10			Succès
4 Mou V				0		Valium 5		+	Echec
5 Duz V									Succès
6 Eid V				0	25			Mépronizine 1	±
7 Ahz V				30			Mellezil P 50	Mogador	Echec
8 Lid V				DHE - 120 Gt.	Largactil 200 P pui.C ~~Nozinan 1000~~			Mandrax 1 Mogador 1	S
9 Jaz V				0	0	0		0	Echec par AG virage maniaque Aucun auxiolyti.
10 Biz V				1	Pipotiazine 10mmg.		Disipal 150	Mandrax 1	±
11 Con V	6 j.				10 Mgg.			Mandrax 1	A Rechute en 6 j.
12 Lav V					Largactil 25 P + C		P (Ortenal 1 (Epiclase 2 (Dipiperan	Mogador 1 C	E
13 Per					Nozinan 25				S

CAS	SEXE	AGE	Pds.	Récent	Ancien	DIAGNOSTIC DU TYPE de la DEPRESSION	DOSE en mmg.	TEMP'S		RESULTATS					EFFETS SECONDAIRES
								d'amélioration	Total du traitement	S	A	±	ECHEC	AGGRAVATION	
14 Suz.	F	79		+		Céphalées - Fond Sensitif	150		8 j.				+ ES		Tr. digestifs Anxiété
15 Com	F	52		+		Dépression réactionnelle · Somatisation - Fond sensitif	150	25 j.	→	◆					0
16 Lin	F	71			+	Dépression réactionnelle Fond méticuleux - Troubles digestif	150		60 j.				+		+ Asthénie
17 Foj V	F	49		+		Céphalées dépressives Fond sensitif	150 300-60j.	5 j.	→ 80 j.	(+)	+			0	0
18 Les V	F	22		+		Dépression atypique	150 250-15j.	7 j.	15 j.		(+) ← +				0
19 Way V	F	41	58	+		Dépression réactionnelle Fond anxieux et tétanique	150 250-30j.	13 j.	→ 30 j.	+					Céphalées + - Vertige Fourmillements 0 par tranxène
20 Sou V	F	45		+		Céphalées dépressives · Fond psychasthénique	150	10 j.	→	+					0
21 Han V	M	58			+	Céphalée dépressive Fond sensitif	150-60j. 300-60j.	10 j.	→ 60 j.	+					± Asthénie 10 - 20 j.
22 Jar V	F	54			+	M. D. Rechute dépressive	150-60j. 300-60j.	30 j.	→ 60 j.			±			0
23 Par (101)	M	61		+		Sujet subjectif - Post traumatique - Céphalalgique	150-30j. 300-60j.		→ 60 j.			(+ ← +			Abrutissement picotement des membres
24 Pou (01) V	F	78		+		D. réactionnelle - Tr. mémoire immédiate - Pertes d'urine	150	30 j.	→ 120 j.			± → urine			Douleurs + ulcéreuses (antécédent ulcère)
25 Ler	F	40		+		Dépression + trouble mémoire	150	30 j.	→		+				0

CAS	RECHUTE en poursuivant le traitemen	AUTRES TRAITEMENTS G = CONTEMPORAIN					CONTRE EPREUVE TOFRANIL APRES ECREC	DIVERS	CONCLUSION
		HEPTANYL	NOZINAN	AUXIOLYTIQUES	AUTRES	SOMNIFERES			
14 Suz.									E ES
15 Com.		2		Tranxène 5		Mandrax 1			E E S O
16 Lin				Calmoxyl 18g. Tranxène 10		Képronizine			E E S O
17 Foj V		2 C	12,5	Tranxène 10		Mogadon 1		EEG N	A ESO S avec 300 mmg.
18 Les V		2 C		Valium		Mogadon 1		EEG initatif	± 300 mmg. +
19 Vay V		1C		Tranxène 2 C		Mogadon 1 Séresta 50			S ES passager
20 Cou V		2 C		Tranxène 5		Mogadon 1			S
21 Han V		2 C		Tranxène 15		Séresta 100		Prostatite	S ES ±
22 Jar V			25	Tranxène 15		Séresta 100		Rechute sous Noveril	±
23 Par (101)		2C		0//					E 150 A 300 ES +
24 Pou (91) V				Valium 2,5		Képronizine			± E S +
25 Ler		2 C		Valium 5					A ESO ?

EXPERIMENTATION EN DOUBLE-AVEUGLE PORTANT SUR 20 MALADES HOSPITALISES RECEVANT SOIT VIVALAN SOIT IMIPRAMINE (TOFRANIL)

-:-

A. PROTOCOLE

1. Sélection des malades

On a choisi des états dépressifs simples :

- Dépressions névrotiques,
- Dépressions réactionnelles,
- Dépressions d'allure mélancolique,
- Psychose maniaco-dépressive

2. Schéma de traitement

On a utilisé des comprimés dosés à 100 mgr de VIVALAN ou 25 mgr de TOFRANIL, l'expérimentation portait sur 21 jours.

On a commencé le traitement par un comprimé et ce jusqu'au septième jour (T2). Au lendemain de T2 (le huitième jour) on est passé à deux comprimés quand l'amélioration se dessinait. Dans les autres cas, on est passé à trois comprimés.

Enfin dans quelque cas où les effets secondaires semblaient importants sans effet anti-dépresseur net, on a donné deux comprimés du huitième au quatorzième jours (T3) puis trois du quinzième au vingt et unième jours (T4).

3. Appréciation de l'état dépressif.

Elle a été faite de manière très précise à partir de :

- questionnaires remplis par le psychiatre
  - . échelle abrégée d'appréciation psychiatrique
  - . BPRS de PICHOT, JE OVERALL et D.R. GORHAM

. échelle de dépression d'HAMILTON

. échelle de dépression de OVERALL

- questionnaire de BECK-PICHOT rempli par le malade.

Ces questionnaires sont remplis plusieurs fois au cours de l'hospitalisation pour pouvoir suivre l'évolution de la dépression :

en To avant tout traitement

en T1 le troisième jour du traitement

en T2 le septième jour du traitement

en T3 le quatorzième jour du traitement

en T4 le vingt et unième jour du traitement

Enfin à l'issue de l'entretien ou des entretiens avec le malade en To, T1, T2, T3 et T4, le psychiatre apprécie globalement l'importance du syndrome dépressif et le chiffre de 1 à 7.

1 - absent ou nul

2 - très peu important

3 - peu important

4- moyennement important

5 - assez important

6 - important

7 - extrêmement important

Les questionnaires n'étant pas encore dépouillés à ce jour, c'est de cette seule appréciation du psychiatre dont nous disposons ici pour apprécier l'état dépressif du patient.

4. ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES

Les manifestations anxieuses sont bien connues dans les traitements par TOFRANIL. Or avec le VIVALAN, l'apparition d'angoisse ou la réactivation d'angoisse préexistante s'est révélée très fréquente lors des deux expérimentations précédentes. Aussi la prescription de TRANXENE a été ici systématique dès le premier jour de traitement, à des doses variables suivant l'état du malade et le traitement antérieur pour cet état dépressif.

L'adjonction de correcteurs de la TA, type CARIAMYL, HEPTA-

MYL, DHE a été faite secondairement en cas d'hypotension, ou parfois initialement quand celle-ci existait à To du fait du traitement précédent ou bien quand on en redoutait l'apparition. La TA a été notée à chaque traitement. Ces variations ne figurent pas sur le tableau puisque la prescription des correcteurs ou son absence sont le reflet de ces variations.

Dans un tiers des cas, on a dû ajouter du MANDRAX, enfin parfois on a prescrit du bromure de calcium.

5. LES EFFETS SECONDAIRES.

On a noté pour chaque T les troubles somatiques, soit signalés spontanément, soit découverts par inventaire systématique. Leur intensité a été chiffrée de 0 (absente) jusqu'à 3 (importante).

6. TOLERANCE PARA-CLINIQUE.

On a pratiqué avant et en fin de traitement, c'est-à-dire en TO et T4

- N F S
- tests biologiques (urée
  (glycémie
  (transaminases (SGOT
  ((SGTP
  (phosphatases alcalines
  (bilirubine (directe
  ((indirecte
- E C G
- E E G

Seuls figurent sur le tableau les résultats des E E G car les autres examens n'ont pas subi de modification significative.

B. RESULTATS

1. Action sur la thymie.

En fonction de l'augmentation ou de la diminution des

scores de dépression" (état dépressif chiffré de 1 absent à 7 extrêmement important) les résultats ont été classés en :

S : succès
A : amélioration
± : amélioration légère
E : Echec
AG : aggravation

Pour la clarté des résultats on a d'abord fait figurer sur le tableau les 10 malades soumis à un traitement de VIVALAN puis les 10 soumis à un traitement de TOFRANIL. Ces résultats sont les suivants :

- pour le VIVALAN
  4 succès
  3 améliorations
  1 amélioration légère
  2 échecs

soit 80 % de résultats favorables.

Il faut signaler que le cas nº 3 noté comme échec au VIVALAN a peut être reçu autre chose que du VIVALAN, car actuellement, plusieurs mois après la fin de l'expérimentation et l'arrêt du traitement, on a essayé à nouveau un traitement par le VIVALAN avec cette fois une action très nettement favorable sur son état dépressif.

- pour le TOFRANIL
  2 succès
  4 améliorations
  2 échecs
  2 interruptions

soit 75 % de résultats favorables si on ne tient pas compte des deux expérimentations interrompues.

Il s'agissait

- dans l'un des deux cas (observation nº 13) d'une femme de 74 ans maniaco-dépressive connue, présentant un épisode dépressif étiqueté mélancolie d'involution. On avait noté une certaine

réticence masquant des éléments délirants d'auto-accusation. Au 3e jour de l'expérimentation elle fait un malaise au moment du repas avec tachycardie, dyspnée, cyanose et angoisse. Etant donné l'allure dramatique du tableau et l'âge de la patiente on décide d'interrompre l' expérimentation.

- pour le cas nº 14 il s'agit d'une femme de 35 ans ayant un fond de personnalité hystérique, présentant une attitude toxicomanique vis à vis des barbituriques et du Valium. Le sevrage lors de son hospitalisation fut très mal supporté et l'attitude de la famille nous a poussé à interrompre au 5e jour l'expérimentation.

Nous n'avons donc pas tenu compte de ces deux cas pour apprécier les résultats. Cette série est certe trop petite pour avoir une valeur statistique. On peut dire néanmoins que l'action anti-dépressive du VIVALAN semble au moins aussi bonne que celle du TOFRANIL.

2. Résultats par catégorie

Les 10 malades recevant du VIVALAN se classaient en

. 8 dépressions réactionnelles avec 3 succès
2 améliorations
1 amélioration légère
2 échecs

soit 75 % de résultats favorables

. une dépression névrotique améliorée

. une dépression sur fond paranoïaque traitée avec succès

Les 8 malades recevant du TOFRANIL se décomposaient en

. 3 dépressions réactionnelles avec
1 succès
1 amélioration
1 échec

soit 66 % de résultats favorables

. 4 dépressions névrotiques avec
1 succès
2 améliorations
1 échec

soit 75 % de résultats favorables.

1 dépression d'allure mélancolique améliorée.

Il ne paraît pas possible de tirer de cette courte expérimentation de différence significative dans les résultats en fonction du type clinique de l'état dépressif.

3. Rapidité d'action

- Malades soumis à un traitement de VIVALAN

en ce qui concerne les quatre cas couronnés de succès l'amélioration se dessine

- au troisième jour dans deux cas
- au septième jour dans les deux autres cas.

Au quatorzième jour, le retour à la thymie antérieure est obtenu dans les deux premiers cas, l'état dépressif est peu important chez les deux autres malades.

Quant aux trois malades de notre série améliorés par le traitement , cette amélioration s'amorce le septième jour dans deux cas, le quatorzième dans le dernier cas.
soit une rapidité d'action moyenne de 6,8 jours.

- malades soumis à un traitement de TOFRANIL

- les deux cas couronnés de succès ont montré une amélioration de leur état dépressif au septième jour.
- quant aux quatre améliorations, celles-ci sont apparues le septième jour pour l'un d'entre eux, et le quatorzième jour pour les trois autres.

soit une rapidité d'action moyenne de 10,5 jours.

Il existe donc une différence significative entre les deux produits testés et le VIVALAN agit incontestablement plus vite.

Il est à noter qu'il agit d'autant plus rapidement que le résultat final sera meilleur.

D'autre part, quand aucune amélioration ne s'était manifestée au quartozième jour, nous n'avons pas obtenu de résultat par la poursuite du traitement.

4. Effets secondaires.

Il faut rappeler ici la manière dont s'est déroulée l'expérimentation et notamment l'inventaire systèmatique des troubles proposé aux malades, qui particulièrement, chez certaines patientes hystériques, leur suggère des plaintes auxquelles elles n'auraient peut être pas pensé d'elles mêmes.

Ceci permet de comprendre le nombre et la variété des effets secondaires trouvés.

D'autre part, il n'a pas été tenu compte des plaintes somatiques existant à TO et qui existent toujours au cours de l'expérimentation. Lorsqu'elles sont le reflet de la dépression, comme les céphalées, elles entrent dans l'appréciation de l'intensité de la dépression. Souvent, ces troubles sont la conséquence du traitement antérieur arrêté depuis peu, et cèdent au cours de l'expérimentation.

Enfin, on peut se demander si doivent être pris comme "effet secondaire du produit testé" des troubles tels que :
- des fourmillements des membres chez une hystérique spasmophile
- de la constipation chez une anorexique mentale recommençant à s'alimenter.

Toutes ces réserves ayant été données, on a noté :
- pour le VIVALAN, sur dix patientes, vingt plaintes.
  - trois sécheresses de la bouche
  - trois fourmillements des membres
  - deux transpirations
  - deux céphalées
  - deux nausées
  - une asthénie
  - un trouble de l'accomodation
  - une constipation
  - une sensation vertigineuse
  - une anorexie
  - une diarrhée
  - un tremblement

- pour le TOFRANIL, dix neuf plaintes, pour huit patientes :
  - six sécheresses de la bouche
  - cinq constipations
  - deux douleurs abdominales
  - un fourmillement des membres
  - un tremblement
  - un trouble mictionnel
  - une céphalée
  - une nausée
  - une asthénie

On peut en conclure que

- le TOFRANIL dessèche plus la bouche et constipe davantage que le VIVALAN.
- les troubles digestifs rencontrés assez fréquemment dans notre première expérimentation ne sont pas ici très nets. Seul un cas (observation nº 5) a eu un épisode de nausées et diarrhée qui a duré vingt quatre heures. Peut être la poslogie progressive (100 mg pendant une semaine puis 200 ou 300 mg) est-elle responsable de cette rareté des troubles digestifs.

5. Action sur l'EEG

On a noté chez les malades ayant reçu du VIVALAN, aucune modification entre les tracés de To (avant traitement) et T4 (après traitement). Par contre, sous TOFRANIL, on remarque sur huit malades, quatre modifications de l'EEG en T4 par rapport à To.

- trois accélérations de la cadence de base
- un EEG irritatif avec réponse à la SLI un peu excessive alors qu'en To le tracé était normal.

La conclusion de cette courte expérimentation en double-aveugle entre VIVALAN et TOFRANIL montre qu'ils ont tous deux la même très bonne action anti-dépressive (de l'ordre de 75 % de résultats favorables, mais il faut tenir compte des conditions particulières dans lesquelles s'est déroulée l'expérimentation et de la sélection d'états dépressifs simples). Le VIVALAN a moins

d'effets anti-cholinergiques que le TOFRANIL. Il agit plus rapidement que celui-ci (6,8 jours pour le VIVALAN, 10,5 pour le TOFRANIL). Enfin, il n'altère pas l'EEG, comme on le voit souvent avec le TOFRANIL (quatre malades sur huit).

CAS	Sexe	Age	Dg du type de la dépression	Dose(Cp)			Intensité de l'ED 1 (nulle) 7(+++)					Effets second.	EEG T4 modific./To
				AD	T2	T3 T4	TO	T1	T2	T3	T4		
1. LE P.	F	58	D. réactionnelle fond psychasthénique	Vv 100mg	1	2	5	4	4	2	3	Transpiration sécheres.bouche nausées Fourmillements	0
2. LE P.	F	37	D. réactionnelle Fond sensitif fruste	"	1	2	5	5	3	1	1	0	0
3. RIC	F	42	D. réactionnelle chez une débile	"	1	3	6	4	5	6	5	Insomnie-asthénie Fourmillements Tremblements	0
4. DER.	F	49	D. réactionnelle Délire de relation	"	1	2	6	6	3	3	4	Anorexie Fourmillements 1 épisode vertigineux	0
5. RIV.	F	21	D. réactionnelle post-puerpérale Fond H. Immature et dépendante	"	1	3	4	4	6	5	4	nausées, diarrhée, puis constipation Céphalées - sécheresse bouche	0
6. JAC.	F	52	D. réactionnelle	"	1	T3:2 T4:3	6	6	4	5	5	Céphalées	0
7. BOV.	M	35	D.d'allure mélancolique sujet immature sentiment d'infériorité	"	1	2	6	4	3	2	2	0	0

	Tr préalable pour l'E.D.actuel	Association médicamenteuse	RESULTATS S	A	±	E	Agg	Divers	Conclusion
1	Noveril 80 x 3 Temesta 50 x 6 Dogmatil 50x 3 Mandrax 1	Tranxene 20 → 40 Bromure Ca 1g.	+						S. ES +
2	Tofranil 25 mg Tranxène 5 mg	Tranxène 20 Mandrax Cariamyl 150 g.	+						S.
3	Tofranil 100 mg	T. 15 → 40 Mandrax				+			E. ES +
4	Anafranil IV 2 amp.par jour	Tr.20 → 30 Mandrax Cariamyl 150 g.		+				Persistance d'éléments interprétatifs. Tenir compte du Q.I. faible	A.ES +
5	0	T 40 → 30 DHE 90 g				+		Milieu familial ambivalent ne contribuant pas à une bonne attitude thérapeutique	E. ES +
6	Anafranil 2 amp. Tofranil 75 mg Dogmatil 150 mg	Tranxène 30 Heptanyl 3 cp Mandrax		+				Début très net d'amélioration à la lère semaine, un peu stoppé par réaction d'isolement de ses enfants	A.ES ±
7	0	Tranxène 30 Heptamyl 3 cp	+					Très bonne évolution assez rapide - à consolider. sorti avec Vivalan -	S.
8	Dogmatil 600 mg Equanil 400x4	Tranxène 30			+			Pas d'amélioration des idées hypochondriaques Thymie néanmoins en légère amélioration	±

CAS	Sexe	Age	Dg.du type de la dépression	Dose (Cp) AD	T2	T3	Intensité de l'ED 1 (nulle) 7(+++) T0	T1	T2	T3	T4	Effets second.	EEG T4 modification/T0
8. BAL.	M	39	D.réactionnelle à à la mort de la mère d'un K. Idées délirantes hypochondriaques	Vv 100mg	1	2	6	6	6	6	6	F 0	0
9. VAL	F	23	D.réactionnelle chez PP-ATCDTS= Toxicomanies médicaments + drogues fortes - TS spectaculaires - quête affective	"	1	2	3	3	2	1	1	"Boule épigastrique" vue trouble	
10. LEV.	F	26	D. névrotique Fond H.	"	1	3	4	4	5	3	3	Séch. bouche transpiration	

Tr préalable pour l'E.D. actuel	Association médicamenteuse	RESULTATS					Divers	Conclusion
		S	A	±	E	Agg		
9 0	Tranxène 20 DHE 90 g	+						S. ES +
10 0	Tranxène 40 → 20 DHE 150 g		+				Amélioration après une semaine des phénomènes phobiques, obsessionnels et anxieux - Persistance d'un état dépressif moyennement important	A. ES +

Cas	Sexe	Age	Dg du type de la dépres-	AD	Dose (cp)		Intensité de l'ED					Effets secondaires	EEG T4 Modif./TO
					T2	T3	TO	T1	T2	T3	T4		
11. GIR.	M	45	D. névrotique Revendication sur un mode immature et caractériel.	Tof 25	1	3	4	6	5	4	3	Sécheresse bouche Céphalées	Légère accélération de la cadence de base
12 MOR	F	47	D.à rechutes sur un mode H.phobique avec somatisations nombreuses	"	1	2	5	5	4	2	1	Sécheresse bouche Constipation	Accélération de la cadence de base
13 VAN	F	74	Mélancolie d'involution MD ancienne	"	1		5	5				Séch.bouche constipation doul.épigastrique,nausées	
14 LAF.	F	35	D.névrotique - Fond H	"	1		6	3	3			0	
15 QUE	F	28	D. réactionnelle H. spasmophile	"	1	3	4	5	5	4	5	séch.bouche asthénie crise tétanie	0
16 TOU	F	20	D.névrotique Anorexie mentale	"	1	T3:2 T4:3	5	3	4	3	3	Tremblements - troubles mictionnels- constipation	0
17 FUE	M	41	D.traînante et récidivante Fond psychasthénique-anxieux immature	"	1	T3:2 T4:3	4	4	4	4	5	Sécher. bouche constipation Brûlure d'estomac	Irritatif réponse à la SLI un peu excessive (EEG normal en TO)
18 CEL	F	29	D. réactionnelle Fond Hystéroïde, immature	"	1	2	4	5	2	1	1	0	0

Tt préalable	Association	Résultats					Divers	Conclusions
		S	A	±	E	Agg		
11 Anafranil 2 amp. pdt 1 semaine	Tranxène 20 Mandrax Cariamyl 150		+				Amélioration légère à partir du 14e jour Fond de D. persiste	A.ES +
12 Largactil 200mg Valium 10 Nozinan 25 Nembutal 120 Disipal 150 Dogmatil 300	Tranxène 40 Mandrax Cariamyl 150	+						S.ES +
13 Tofranil 75mg Dogmatil Fx3cp Equanil 400x3cp	Tranxène 30 → 40						Certaine réticence, masquant des éléments délirants d'auto-accusation. Au 3e jour malaise au moment du repas avec tachycardie, dyspnée, cyanose et angoisse - arrêt de l'expérimentation	Expérimentation interrompue
14 Largactyl 150 Valium 5 x 6 Immenoctal x 3	Tranxène 30→ 40 DHE 90 g Cariamyl 100 g Br.de Ca 1,5 g						Attitude toxicomaniaque vis à vis des barbituriques et du valium - Sevrage très mal toléré Expérimentation interrompue au 5e jour	Expérimentation interrompue
15 Tofranil 25x3 Calcamine Magnespasmyl Tranxène Nozinan	Tranxène 30 → 40 DHE 160 g				+		La plus grande opposition est faite à la thérapeutique sur un mode très H.	S. ES +
16 Largactil 100mg	T. 20 mg Heptamyl 6cp		+					A.ES +

Cas	Sexe	Age	Dg du type de la dépression	AD	Dose (cp)		Intensité de l'ED					Effets secondaires	EEG T4 Modif./TO
					T2	T3 T4	TO	T1	T2	T3	T4		
19 JUS.	F	53	D. d'allure mélancolique Fond psychasthénique,	TOF 100	1	T3:2 T4:3	6	6	6	5	4	Séch. bouche	
20 ADE	F	46	D. réactionnelle Personnalité immature - Délire avec réactions obsess.	"	1	3	6	6	4	4	4	constipation sécher. bouche	Intensification surcharge rapide sans modificat. du rythme de fond (TO: tracé discretement pointu et irritatif)

Tt préalable pour l'Ed actuel	Association médicamenteuse	Résultats					Divers	Conclusion
		S	A	±	E	Agg		
17 Nozinan 100 Tranxène 30 DHE 15 g Heptamyl 3 cp Mandrax 1 cp	Tranxène 20 → 40 DHE 90 g				+			S. ES+
18 Temesta 5mg Valium 10mg Magnespasmyl 6cp Calcamine 3 cp	Tranxène 30 → 20	+					Amélioration rapide et même un peu trop spectaculaire comparable à un effet placebo	S.
19 Tranxène 30 Nembutal 120mg	Tranxène 30		+					A. ES+
20 Mepronisine Seresta 150mg Nozinan 100 mg DHE 120 g Tranxène 40 mg	Tranxène 40 DHE 160 g		+				Amélioration nette des plaintes somatiques et hypochondriaques en une dizaine de jours	A. ES+

COMPARAISON DE NOS RESULTATS AVEC CEUX OBTENUS PAR D'AUTRES EXPERIMENTATEURS

-:-

I. INDICATIONS DU VIVALAN

1. Epilepsie

Parmi les 112 dossiers traités en "open" au VIVALAN, nous avions quatre malades comitiaux chez lesquels on a observé aucun trouble supplémentaire. Deux malades, une comitiale, et un post traumatique ont même vu leur EEG s'améliorer sous traitement de VIVALAN. Il s'agit là d'une propriété très intéressante du VIVALAN qui le différencie totalement des tricycliques.

Le Dr R.H.E. GRANT - David Lewis Center for Epilepsy - Warford-Cheshire.

a essayé le VIVALAN sur 28 épileptiques souffrant de Grand Mal et beaucoup d'autres formes de crises. En dépit de la thérapeutique, tous présentaient des crises très fréquentes. A la dose de 240 mg par jour, il n'y eut aucun changement appréciable dans la fréquence des crises. Toutefois, à la dose de 400 mg par jour et pour deux malades à la dose de 480 mg par jour, on nota une diminution importante dans la fréquence des crises. Sur une série de 11 malades, 6 présentèrent une nette régression dans la fréquence des crises, une augmentation et 4 aucun changement significatif.

Le VIVALAN a été généralement bien supporté. Cependant il est à signaler 3 incidents chez des malades traités par l'hydantoïne, incidents à type d'intoxication à l'hydantoïne (sans doute par altération du métabolisme ou de l'excrétion de l'hydantoïne).

Cette incompatibilité à l'hydantoïne bien que relevée sur un petit nombre de cas doit faire néanmoins abandonner cette indication.

2. Anxiété

L'absence de prescription systématique d'anxiolytique dans notre expérimentation "open" nous a permis de constater que le VIVALAN comme le TOFRANIL et les autres anti-dépresseurs non sédatifs, réactivaient l'angoisse. On a notamment remarqué chez quelques malades, un accès d'angoisse juste après la prise du médicament.

Les résultats obtenus par les autres expérimentateurs sont très variés :

- General Practioner Multicentre Study (GPMS) constate une diminution significative de l'anxiété sous VIVALAN

- LOPEZ ZANON (Espagne) estime que le VIVALAN contrôle mieux l'anxiété que le TOFRANIL

- L'étude italienne de BATTISTIN et A. MADUCCI conclue à l'absence d'effet anxiolitique et observe même une aggravation de l'anxiété chez quelques patients.

- PÖLDINGER (Autriche) observe une réactivation de l'angoisse en début de traitement (du 3e au 7e jour) puis à partir du 14e jour une diminution de l'anxiété.

- Aggravation de l'anxiété sous VIVALAN pour ROELANDTS (Belgique)

- DELTEIL (France) pas d'effet anxiolitique et même parfois réactivation de l'anxiété préexistante.

3. Dépression

C'est là l'indication idéale du VIVALAN. Dans notre étude, les résultats positifs varient de

56 % pour une dose de 150 mg par jour

62,5 % pour une dose variant de 200 à 400 mg par jour

à 80 % dans notre étude en double aveugle (où nous avions sélectionné des dépressions simples)

Chez les autres expérimentateurs, la moyenne des résultats positifs est également de l'ordre de 70 %.

Nous n'avons pas trouvé dans notre étude une différence significative suivant le type de la dépression. On peut simplement souligner que les cas récents sont peut être plus sensibles au traitement ce qui est vrai pour tous les anti-dépresseurs. On peut par ailleurs remarquer un fait intéressant qui est l'action du médicament dans les maniaco-dépressives, ce qui est loin d'être la règle avec les anti-dépresseurs. Là encore cette action a été meilleure dans les cas récents.

Pour le Dr DELTEIL, les résultats cliniques sont fonction du type de la personnalité de base. Le VIVALAN serait moins actif chez les sujets présentant une structure mentale particulièrement fragile tels que certains psychotiques chez lesquels il est susceptible de réactiver épisodiquement des symptômes psychotiques, confusionnels ou délirants, ou chez les dépressifs chroniques qui sont souvent relativement intolérants à ce médicament qui a cependant une action objectivement valable chez eux. De même les structures hystériques fragiles le tolèrent parfois assez mal. Les résultats sont également moins bons chez les éthyliques : aggravation des troubles digestifs.

Pour le Pr GORCEIX, le VIVALAN aurait au contraire un effet intéressant sur les schizophrènes et certains hystériques. I Il note comme nous l'avions trouvé dans notre étude, une bonne action sur les psychoses mélancoliques.

II. RAPIDITE D'ACTION.

Lors de notre étude, nous avons pu constater que le VIVALAN agissait très rapidement. En général, l'amélioration commence à se manifester au cours de la première semaine de traitement, parfois dès le troisième jour. La rapidité d'action semble être fonction de la dose, car les cas traités à 150 mg ont mis plus de temps à s'améliorer (en moyenne 15 jours).

F.J. BEREEN dans son expérimentation ouverte du VIVALAN a constaté lui aussi la rapidité d'action de ce produit. Le séjour moyen à l'hôpital pour ceux qui ont répondu favorablement au traitement a été de 21 jours alors que la majorité de ces patients étaient déjà en traitement à l'hôpital depuis 68 jours en moyenne.

Les conclusions des autres expérimentateurs quant à la rapidité d'action du VIVALAN sont les suivantes :

	Contrôle	Dose mg/jour	Rapidité d'action
Pr HAMILTON	placebo	400	3e jour
Dr MAGNUS	"	150	14e jour
Dr COPPEN	TOFRANIL	400	8,7 jours (TOFRANIL : 13,6 jours)
Pr PICHOT	"	200/300	13 jours (TOFRANIL 20 jours)
Dr ZANON	"	200	premiers 7 jours (plus rapidement qu'avec TOFRANIL)
Dr EKDAWI	"	300	pas de différence entre TOFRANIL et VIVALAN
GMP Study	"	150	" " "

III. DOSE EFFICACE

La dose optimale semble se situer entre 200 et 400 mg par jour bien que l'expérimentation à 150 mg prouve que le VIVALAN a une action anti-dépressive certaine à cette dose.

Résultats obtenus par d'autres expérimentateurs :

	Contrôle	Efficace	Dose mg/jour
Dr FRANK	placebo	non	100
Dr MAGNUS	"	oui	150
GPMS	TOFRANIL	oui	150
Dr ZANON	"	oui	200
Dr PICHOT	"	oui	247 (200/300)
Dr EKDAWI	"	oui	300
Dr COPPEN	"	oui	400
Dr HAMILTON	placebo	oui	400

IV. DUREE DU TRAITEMENT. RESULTATS ELOIGNES.

Un essai d'arrêt systématique du traitement au bout de deux mois s'est révélé malencontreux car il a été suivi d'une rechute au bout de 10 jours (cas nº 23 de notre première étude) D'autres rechutes ont été observées après arrêt du traitement :

- soit que cette décision ait été prise par le malade lui-même : cas nº 12. Arrêt du traitement au bout de 4 mois 1/2 chez une personnalité psychopathique. Rechute au bout de 6 jours.

- soit que les effets secondaires gênants nous aient forcé à interrompre la thérapeutique :

cas nº 21 dépression d'involution. Dysarthrie occasionnée par le VIVALAN. Rechute 2 jours après arrêt du traitement. Amélioration 3 jours après la reprise du traitement.

cas nº 23 bouffée délirante à thèmes mélancoliques. Un oedème des 2 membres inférieurs nous fait arrêter le VIVALAN avec rechute au bout de 10 jours.

Il semble donc qu'on ne puisse se permettre sans risque d'interrompre le traitement rapidement après la guérison. Il est préférable de poursuivre le traitement aussi longtemps qu'avec un autre anti-dépresseur, c'est-à-dire pour de longs mois.

Par contre le Dr F. BEREEN, Purdysburn Hospital, BELFAST, a stoppé, chez 4 de ses patients déprimés, le VIVALAN au bout de 5 semaines sans observer de rechutes.

V. EFFETS SECONDAIRES.

Ceux que nous retrouvons le plus fréquemment dans notre étude sont des troubles digestifs à type de

nausées
vomissements
brûlures gastriques
douleurs abdominales
diarrhées

Nous avons même eu un cas de sub-occlusion avec défense nette chez une femme de 61 ans. Dans ce cas les manifestations furent

transitoires et tout est rentré dans l'ordre spontanément sans qu'on arrête le traitement.

Ces effets secondaires digestifs, bien que certains, n'ont que très rarement entravé la pousuite du traitement. Ils sont souvent transitoires et disparaissent spontanément, notamment les nausées et diarrhées.

Ces nausées et vomissements sont mal contrôlés par le DOGMATIL, par contre la prescription de PHOSPHALUGEL, laprise des comprimés au milieu des repas, viennent le plus souvent à bout des brûlures d'estomac.

La tolérance est meilleure quand on adopte une posologie progressive (100 pendant 7 jours, 200 mg la semaine suivante, enfin 300 mg). Il est préférable d'éviter le VIVALAN chez les personnes ayant des antécédents digestifs, ulcéreux ou autres. De même les éthyliques sont relativement intolérants au VIVALAN.

L'action anti-cholinergique du VIVALAN bien que beaucoup moins nette que celle du TOFRANIL existe cependant. On retrouve ainsi de façon non constante, hypotension orthostatique, sécheresse de la bouche, sueurs. Par contre, la constipation est assez rare.

Le VIVALAN n'est pas sédatif et il est souvent responsable d'insomnies lorsque la dernière prise a lieu au coucher. Il semble donc préférable de ne pas prendre celle-ci après 17 heures.

Nous n'avons pas observé de levée d'inhibition. Par contre la prise de VIVALAN a été souvent responsable de bouffées d'angoisses rapidement contrôlées par les anxiolytiques.

Aucune prise de poids ne nous a été signalée par nos patients, ce qui est loin d'être la règle avec les psychotropes et notamment avec le TOFRANIL.

Il est à signaler quelques cas de confusions mentales qui cèdent rapidement à l'arrêt du VIVALAN. Curieusement la clinique était presque toujours la même : personnes âgées, hospitalisées pour mélancolie d'involution. Cette confusion est survenue en général au bout de 8 jours de traitement à 300 mg alors que les idées mélancoliques avaient déjà remarquablement cédées au traitement.

Enfin on a pu observer chez quelques malades cycliques en phase dépressive des virages maniaques sous VIVALAN, qui, s'ils sont contrôlés par neuroleptiques et anxiolytiques, n'obligent pas à l'arrêt du traitement. Bien qu'assez gênants ces virages maniaques sont cependant une preuve de plus de l'efficacité du produit.

Le Pr DELTEIL note comme effets secondaires du VIVALAN

- asthénie
- troubles digestifs : nausées
  vomissements
  état saburral
  douleurs gastriques

  troubles digestifs qui sont particulièrement évidents chez les éthyliques
- plus rarement troubles cardio-vasculaires :
  vertiges
  hypotension
  lipothymie
  tachycardie

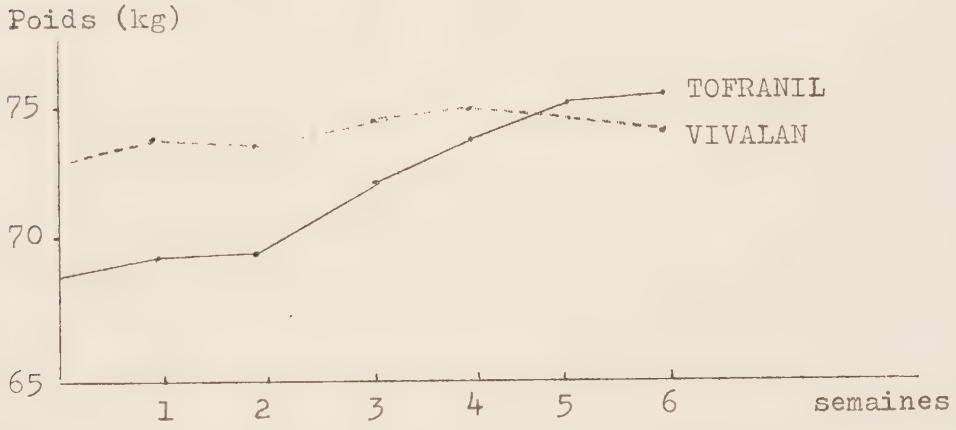
Pour le Dr GORCEIX le seul effet secondaire sur 20 cas fut une légère diarrhée.

Le Dr BAYLISS dans son expérimentation à 150 ou 200 mg de VIVALAN constate l'absence de l'effet sédatif habituel et des effets secondaires anti-cholinergiques des tricycliques. Les seuls effets secondaires furent des troubles gastro-intestinaux transitoires.

Le Dr PEET constate l'absence de chute de TA sous VIVALAN.

Le Dr BEREEN note que le VIVALAN n'a pas d'effet sur le pouls, la TA, le poids.

En ce qui concerne le poids les mêmes résultats sont obtenus à partir des études de HAMILTON, COPPEN, BEREEN, EDWARDS, WILKINSON. Elles ont permis de comparer VIVALAN et TOFRANIL : étude en double aveugle entre VIVALAN 300 mg et TOFRANIL 150 mg Le poids a été noté pour chaque malade toutes les semaines sur une période de 6 semaines.



Prise de poids moyenne 2,4 kgs dans le groupe recevant du VIVALAN, 5,9 kgs dans le groupe recevant du TOFRANIL.

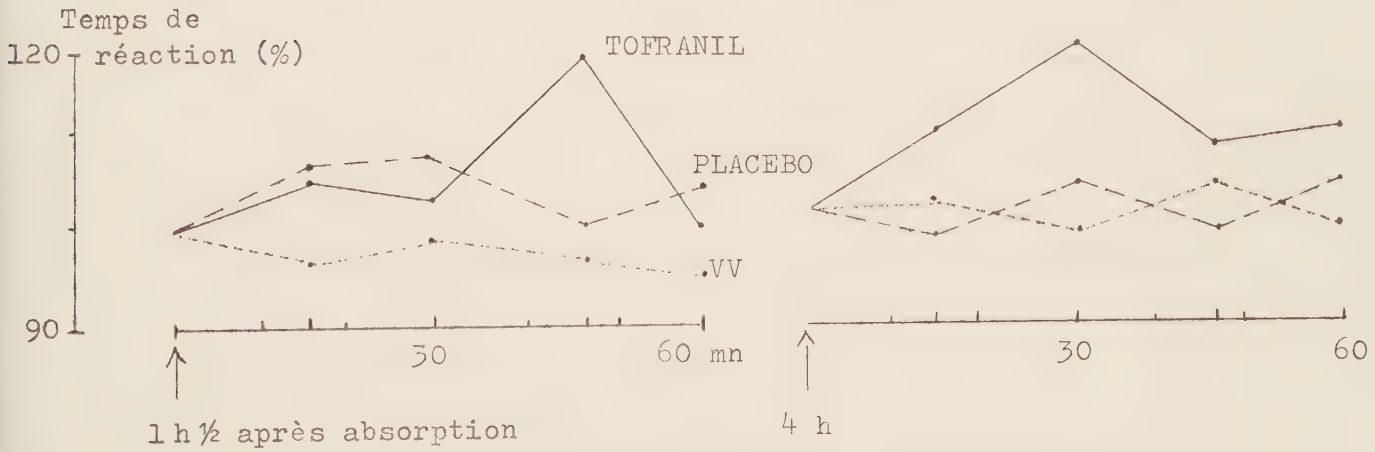
On a grâce aux résultats des différents expérimentateurs calculé la fréquence des différents effets secondaires occasionnés par le VIVALAN :

	%	Pourcentage ayant nécessité l'arrêt du VV
- nausées	18,8	4,3
- vomissement	4,7	2
- bouche sèche	7,1	0
- sudation	1,8	0
- constipation	1,6	0
- troubles oculaires	0,9	0,1
- troubles mictionnels	0,6	0,1
- somnolence	2,8	0,4

Sur 1000 patients 45 arrêts dus aux effets secondaires.

VI. ASSOCIATIONS-CONTRE-INDICATIONS

L'alcool n'est pas une contre-indication au traitement par le VIVALAN : celui-ci ne potentialise pas l'effet dépressif de l'alcool sur le système nerveux central comme le montre cette expérience faite sur des volontaires : on mesure le temps de réaction des sujets après ingestion de 15 ml de whisky plus 100mg de VIVALAN ou 50 mg de TOFRANIL ou un placebo.



Le TOFRANIL potentialise les effets de l'alcool en augmentant le temps de réaction, le VIVALAN non.

L'interaction VIVALAN-IMAO est beaucoup moins marquée qu'entre tricycliques et IMAO, néanmoins il est préférable de ne pas les associer. De même par précaution, il faut respecter une période de 3 à 5 jours après un traitement par les IMAO avant de mettre le patient au VIVALAN.

Il faut éviter de donner du VIVALAN aux malades traités par le DIHYDAN : risque d'intoxication.

VIVALAN + electro-chocs :
des électro-chocs ont été pratiqués sur des malades sous VIVALAN sans effet secondaire et sans modification de l'efficacité du traitement par la sismothérapie.

VIVALAN et grossesse :
il n'y a pas d'effet tératogène chez l'animal, néanmoins il est d'usage d'éviter la prise de VIVALAN au cours du premier trimestre de grossesse.

VIVALAN et les patients âgés :
n'étant ni sédatif ni stimulant et n'ayant pas d'effet sur le système cardiovasculaire, on peut utiliser le VIVALAN chez les personnes âgées chez qui il y a un risque à donner des anti-dépresseurs, spécialement des tricycliques. Un grand malade cardiaque a été mis par le Pr GORCEIX au VIVALAN sans trouble cardiaque supplémentaire.

De même sa quasi-absence d'effet anti-cholinergique est intéressante chez cette catégorie de malades où glaucomes et prostatites sont fréquents. Un de nos malades qui avait une prostatite fut soumis au VIVALAN sans aggravation de ses phénomènes prostatiques, L'un des malades de GORCEIX, un glaucomateux a très bien supporté le traitement.

VIVALAN + LITHIUM :
nous avons un cas qui met en évidence un possible antagonisme entre VIVALAN et LITHIUM :
Madame TRAI... 40 ans présente un long passé de style cyclique avec alternance en principe régulière d'états dépressifs et

d'excitations. Hospitalisée début mai 1974 lors d'une phase dépressive pour rééquilibrer le traitement, le planning était le suivant : interrompre l'état dépressif et, par la suite, réinstauration d'une thérapeutique de LITHIUM dont les effets avaient été bénéfiques antérieurement, quoique prescrit à une dose très insuffisante. On lui a prescrit 200 mg de VIVALAN associés à TRANXENE et MEPROMIZINE du 15 mai au 28 mai, avec un résultat extrêmement favorable en 5 ou 6 jours sur la thymie, le désir de s'occuper le caractère et l'on note une disparition des ruminations dépréciatives et anxieuses. D'après son mari, transformations spectaculaires. Selon notre directive, on lui donne 1 g le 29 mai, 1 g 500 de LITHIUM du 30 mai au 4 juin : effondrement de la situation en 3 jours, le mari signalant la reprise du signal-symptôme de l'épisode dépressif (rougeur du visage). On se pose alors la question de la signification de cette rechute en fonction d'un éventuel antagonisme thérapeutique entre le LITHIUM et le VIVALAN. On arrête le LITHIUM (Lithiémie à 0,75) en laissant le VIVALAN seul, mais on n'obtient pas le retour à l'euthymie antérieure, ce qui laisse le problème entier.

-:-

C O N C L U S I O N S

-:-

Les résultats de ces différentes expérimentations portant sur plus de 150 dossiers, prouvent la réelle efficacité anti-dépressive de la Viloxazine (VIVALAN). Le pourcentage de bons résultats de l'ordre de 70 % est comparable à celui obtenu par le TOFRANIL.

Il s'agit d'un anti-dépresseur pur, non sédatif et sans action anxiolytique.

Nous n'avons pu déterminer de spécificité d'action stricte en fonction de la nosographie. Il faut noter la très bonne action du VIVALAN dans les psychoses maniaco-dépressives avec par contre un éventuel antagonisme avec le LITHIUM. (Nous n'avons qu'une seule observation dans ce sens et ce point reste à confirmer ou infirmer).

On a pu observer chez quelques malades cycliques en phase dépressive des virages maniaques qui s'ils sont contrôlés par neuroleptiques et anxiolytiques ne nécessitent pas l'arrêt du traitement. Ces virages maniaques sont une preuve de l'efficacité du produit.

L'action anti-dépressive se manifeste très rapidement. L'amélioration se fait sentir en général au cours de la première semaine de traitement, parfois dès le 3e jour.

On constate un effet anti-dépresseur à partir de 150 mg par jour. La dose optimale semble se situer entre 200 et 400 mg en deux ou trois prises, la dernière ne devant pas avoir lieu après 17 heures.

On a pu observer, de façon inconstante, des rechutes à l'arrêt du traitement lorsque celui-ci n'avait été prescrit que pendant quelques semaines. Il semble donc préférable de poursuivre le traitement plusieurs mois après le retour à une thymie normale.

La tolérance cardio-vasculaire est très bonne. Le VIVALAN n'a que peu d'action sur la TA. La toxicité cardiaque est nulle, à l'opposé des tricycliques et de ce fait on peut le prescrire sans arrière pensée aux personnes âgées dont l'état cardio-vasculaire n'est pas excellent. Il a également l'avantage de pouvoir être donné aux glaucomateux et aux prostatiques.

Il n'y a pas de risque de prise de poids importante comme on l'observe avec les autres psychotropes et notamment les tricycliques.

Les seuls effets secondaires gênants sont digestifs, heureusement transitoires dans la plupart des cas. On les réduit en prenant les comprimés au milieu des repas, accompagnés éventuellement de pansement gastrique, en adoptant une posologie progressive.

Des comprimés ne se délitant que dans l'intestin ont été expérimentés chez le chien et paraissent mieux tolérés, les essais de cette nouvelle formulation se poursuivent chez l'animal et sont envisagés chez des volontaires humains. En attendant cette nouvelle présentation il semble préférable d'éviter le VIVALAN chez les personnes ayant des antécédents digestifs, notamment ulcéreux.

On doit signaler quelques cas de confusion mentale, survenant toujours chez des personnes âgées hospitalisées pour mélancolie d'involution, avec ou sans passé maniaco-dépressif. Elle cède en 24 heures à l'arrêt du traitement.

L'alcool ne constitue pas une contre-indication au traitement, le VIVALAN ne potentialisant pas l'effet dépressif de l'alcool sur le système nerveux central.

Par précaution ne pas associer aux IMAO bien que l'interaction soit beaucoup moins marquée qu'avec les tricycliques. De même respecter une période de latence après un traitement par les IMAO avant de donner du VIVALAN.

En ce qui concerne l'EEG nous n'avons noté aucun trouble du fait du traitement et des expérimentations systématiques sur des épileptiques ont même montré une amélioration de l'EEG sous VIVALAN avec réduction nette dans la fréquence des crises.

Il est préférable toutefois de ne pas donner de VIVALAN aux comitiaux traités par hydantoïne (DIHYDAN) du fait d'une possible interaction VIVALAN / HYDANTOINE.

Les électro-chocs sont possibles chez les malades sous VIVALAN.

Les expérimentations chez l'animal n'ont révélé aucun effet tératogène du produit. Il est d'usage néanmoins d'éviter les psychotropes au cours du premier trimestre de la grossesse.

-:-

Vu :

Le Président :

Signé : S. BRION

Vu :

Le Doyen :

Signé : C. BETOURNE

Vu et permis d'imprimer :

Le Chancelier de l'Université :

Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

-:-

1. BATTISTIN L., et AMADUCCI L. - Etude ouverte de la Viloxazine chez les malades psychiatriques en Italie. Clinica Malattie Nervose e Mentali, Firenze ; Clinica Neurologica-Policlinico, Padova.

2. BAYLISS P.F.C., DEWSBURY A.R., DONALD J.F., HARCUP J.W., MAYER M., MILLON R., MOLLA A.L., MURDHY J.E., PLANT B., SHAOUL E. A double blind controlled trial of "Vivalan" (viloxazine hydrochloride) and Imipramine hydrochloride in the treatment of depression in general practice. J. Int. Med. Res. 1974, 2, 260-264

3. BAYLISS P.F.C. - Multicentred dose sighting study of Viloxazine in depression in general practice. Co-ordinated by clinical research Dept, Mereside, Alderley, Park, UK.

4. BAYLISS P.F.C. et DUNCAN S.M. - Clinical Pharmacological Studies of Viloxazine. BR.J. Clin. Pharmac. 1974, I, 431-437.

5. BAYLISS P.F.C. et CASE D.E. - Blood Level studies of Viloxazine in Man. Clinical Research and Safety of Medecines Depts, Mereside, Alderley, Park, UK.

6. BAYLISS P.F.C., HARCUP J.W., MAYER M., MILLION, R. MURPHY, J.E. PLANT, B. SHAOUL E.- An open study of two doses levels of "Vivalan" (viloxazine hydrochloride ICI 58,834) in depression in general pratice . J.Int. Med. Res. 1974, 2 , 253-259.

7. BEREEN F.J. - A new potential antidepressive.
Lancet 1973, I, 379-380.

8. BLACKWELL, B. LIPKIN, J.O. MEYER, J.M. KUZMA, R.BOULTER,W.V.
Doses reponses and relationships between anti-cholinergic activity and mood with tricyclic antidepressants. Psychopharmacologia (Berl) 1972, 25, 205-217.

9. BROWNE J. - Open study of Viloxazine in Depression.
West Cheshire Hospital, Chester UK.

10. CASE D.E. - The disposition and metabolism of radiolabelled Viloxazine in the human.
Safety of Medecines Dept., Mereside, Alderley Park, UK.

11. CASE D.E. - Gas-liquid chromatographic estimation in blood of ICI 58,834.
J. Pharm. Pharmac. 1973, 25, 800-802.

12. CASE D.E. et REEVES P. - ICI 58.834 metabolism in Man.
I Absorption, Elimination, Blood level Data, Metabolites in Blood and Urine.
Pharmaceutical division reports collection PH 20049B. 23 rd, march 1972.

13. CASE D.E. - ICI 58.834 Blood level studies. III Correlation of Early studies in patients and volunteers Made as a Draft for possible publication.
Pharmaceutical Division Reports collection PH 20455B. 13 th October 1972.

14. COPPEN A.J. - Familiarisation study of Viloxazine in depression. MRC Neuropsychiatric Research Unit, West Park Hospital, Epsom, UK.

15. CSM SUBMISSION - Toxicity tests with ICI 58,834 (Vivalan) 1970.

16. The disposition and metabolism of ICI 58,834 in two Human subjects. Pharmaceutical division reports collection PH 21407B. I st January 1974.

17. EDWARDS J.G. - Open pilot study of Viloxazine in Depression. Knowle Hospital, Fareham, UK.

18. EKDAWI M.Y. et TSEGOS I.K. - Double blind controlled Comparison of Imipramine and Viloxazine in Depression. Current Medical Research Opinion 1974, 2, 455-466.

19. FRANK P.I. - Double Blind study of low doses of Viloxazine in mild depression in general practice. Baguley, Manchester, UK.

20. GLASSMAN A.H. et PEREL J.M. - The clinical pharmacology of Imipramine. Arch. gen. Psychiat. 1973, 28, 649-658.

21. GRANT R.H.E. - Pilot Dose-Sighting study of Viloxazine in Epilepsy. David Lewis centre, Warford, UK.

22. HAMILTON M. - A rating scale for depression. OJ. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1960, 23, 56.62.

23. HAMILTON M. - Double blind between patient study of Viloxazine against placebo in depression. University of Leeds, UK.

24. HOLLAND R.P.C. - Depression and its treatment. Medical Information Group. ICI Pharmaceutical Division. Autumn 1972.

25. HOLLAND R.P.C. - Psychiatric Illness, Clinical Aspects and treatment.
Medical Information Group ICI. Pharmaceutical Division. Spring 1974.

26. KIRBY M. et TURNER P. - Some preliminary observations on ICI 58834 a new psychotropic agent, in man.
Brit. J.Clin. Pharmacol. 1974, I, 169.

27. Le POIDEVIN D. - Open study of Viloxazine in Depression.
Kingseat Hospital, Newmachar, Aberdeenshire, UK.

28. LOPEZ ZANON A. - Etude en double aveugle de la Viloxazine et Imipramine dans les dépressions.
CSPFF, Madrid, Espagne.

29. MAGNUS R.V. - Double blind four-Way cross over study of Viloxazine, perphenazine, the combination and placebo in depression.
Rubery Hill Hospital, Rubery, Birmingham, UK.

30. MAGNUS R.V. - Double blind four-Way cross over study of Viloxazine, diazepam, the combination and placebo in depression.
Rubery Hill Hospital, Rubery, Birmingham, UK.

31. MALLION K.B., TODD AH., TURNER R.W., BAINDRIDGE, J.K. GREENWOOD D.T., MADINAVEITIA K., SOMERVILLE A.R. WHITTLE B.A. - 2-(2-ethoxyphenoxymethyl) tetra-hydro I,4 oxazine hydrochloride, a potential psychotropic agent. Nature 1972, 238, 157.158.

32. MERSKEY H. - Open study of Viloxazine in drug resistant depression.
National Hospital, Queen Square, London, UK.

33. MILLAR J. - Open study of Viloxazine in Depression,
Carlton Hayes Hospital, Narborough, UK.

34. MILOVANOVIC D. - Expérimentation ouverte de la Viloxazine dans les dépressions chroniques endogènes. Clinique Neuropsychiatrique. Faculté médicale de l'Université de Belgrade. Yougoslavie.

35. OURI P. - Etude ouverte de la Viloxazine dans les dépressions. Hôpital Moisio. Finlande.

36. PAYKEL E.S., MUELLER P.S. De la VERGNE P.M. - Amitriptyline, weight gain and carbohydrate craving : a side-effect.
1973 Brit. J. Psychiat. 123, 501-507.

37. PEET M. - A Clinical trial of ICI 58,834. A potential anti-depressant.
J. Int. Med. Res. 1973, 1, 624-626.

38. PICHOT P. - Etude en double aveugle comparant Imipramine et Viloxazine dans les dépressions.
Centre Psychiatrique Sainte-Anne, Paris.

39. POLDINGER W. - Etude ouverte de la Viloxazine dans les états dépressifs-2344 Maria Engersdorf, Joseph Leeb-Gasse 30. Autriche.

40. ROELANDTS A. - Etude ouverte de la Viloxazine en ambulatoire chez des patients déprimés.
Dept. de psychopathologie.
Université de Louvain. Belgique.

41. WELNER - Etude ouverte de la Viloxazine chez les déprimés. Kommune Hospitalet. Copenhague. Danemark.

42. WHEATLEY D. - Assessment of anti depressant activity of Viloxazine GP Research Group, Twickenham, UK.

43. WHEATLEY D. - Chairman Symposium. The uses and limitations of psychotropic drugs in general practice.

44. WHEATLEY D. - Viloxazine. A new anti-depressant.
Curr. Ther. Res. 1974, 16, 821-828.

45. WILKINSON J.C.M. - Open study of Viloxazine in anxiety and depression.
Pastures Hospital, Mickleover, Derby, UK.

46. WINSTON F. et Mc CANN, M.L. - Anti-depressant drugs and excessive weight gain.
Brit. J. Psychiat. 1972, 120, 693.694.

-:-

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-